

REVISIÓN: DISEÑOS HÍBRIDOS DE ESTUDIOS DE COHORTES Y DE ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Miguel Delgado-Rodríguez¹ / María Sillero²

¹Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Santander.

²Área de Programas de salud. Delegación de Salud y Consumo. Jaén

Resumen

Se revisan en su conjunto los diseños híbridos de estudios de casos y controles y de estudios de cohortes. Dentro de su diseño se parte de las características de selección de los dos grupos que se comparan. La selección de los casos requiere la existencia de un sistema de registro o monitorización de la población de base. El tipo de muestreo de la referencia permite identificar los dos grandes tipos de diseños híbridos: el estudio de cohorte y casos (muestreo al inicio del período de riesgo de la población diana) y el estudio de casos y controles anidado en una cohorte (muestreo habitualmente por densidad y emparejado). Se comentan las condiciones que permiten a la *odds ratio* estimar sin sesgo al riesgo relativo o a la razón de tasas, sin necesidad de asumir la condición de rareza de la enfermedad. Se resumen las ventajas, utilidades e inconvenientes de este tipo de diseños, así como las ventajas relativas entre ellos. Por último, se trazan las directrices generales de su análisis.

Palabras clave: Diseños híbridos. Estudios de casos y controles. Estudio de cohortes.

REVIEW: HÍBRID DESIGNS OF COHORT STUDIES AND CASE-CONTROL STUDIES

Summary

Hybrid epidemiologic designs combining elements from case-control studies and cohort studies are reviewed. Firstly, the characteristics of selection of both index group and reference group are commented on. The selection of cases requires a population-based disease registry. The type of selection of reference group permits to identify the main hybrid designs: the case-cohort approach, sampling from the base at the beginning of risk period, and the nested (within a cohort) case-control studies, usually with a matched density sampling. The assumptions needed for estimating without bias relative risk or rate ratio via odds ratio and without needing the condition of disease rarity are revised. Advantages, uses, and drawbacks are summarized. Lastly, general guidelines for the analysis of these designs are displayed.

Keywords: Hybrid designs. Case-control studies. Cohort studies.

Introducción

El avance de la epidemiología ha proporcionado procedimientos que reducen el tamaño muestran de los estudios (más eficientes) para estudiar relaciones de causalidad. En la valoración de estas relaciones, se considera en general que los estudios de casos y controles proporcionan evidencias de peor calidad que las producidas por los estudios de cohortes^{1,2}. Esto se atribuye a los problemas que puede dar su diseño retrospectivo y a la selección de los participantes partiendo de la presencia o ausencia de la enfermedad, que

impide estudiar la incidencia y parámetros derivados. Existen en el momento presente una serie de alternativas en el diseño, diseños híbridos siguiendo la terminología de Kleinbaum y cols.³, que intentan limitar algunos de estos inconvenientes de los diseños de casos y controles, mientras que obvian algunas desventajas de los estudios de cohortes (sobre todo el coste derivado de su elevado tamaño muestral). El nombre de híbridos deriva de que mezclan elementos procedentes de varios diseños básicos^{3,4}. También han recibido el nombre de estudios "ambidireccionales", atribuido en su origen a Miettinen³. Sin embargo, dado que el mencionado

Correspondencia: Miguel Delgado-Rodríguez. Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina Universidad de Cantabria. Avda. Cardenal Herrera Oria s/n 39011 Santander.

Este artículo fue *recibido* el 5 de abril de 1994 y fue *aceptado* tras revisión el 9 de noviembre de 1994.

autor con posterioridad niega la elección en la direccionalidad de la investigación, por ser única⁵, y que el término dirección no está del todo claro en el momento presente, se obviarán en un futuro referirse a este tipo de diseños con el nombre de ambidireccionales.

El primer diseño híbrido del que tenemos noticia es un estudio publicado por Brian MacMahon en 1962. Realizó un estudio sobre una cohorte de 734.243 niños para estudiar la relación entre exposición *in utero* a los rayos X y el riesgo ulterior de cáncer. Se produjeron en la cohorte un total de 556 casos de cáncer. No consideró factible conocer la exposición a rayos X en toda la cohorte, por lo que decidió muestrear la población base y recoger datos sobre la exposición *in utero* en la subcohorte resultante, un total de 7.242 madres⁶. Acorde con la terminología de hoy, su diseño se encuadraría en los llamados estudios de cohorte y casos.

Los diseños híbridos de cohortes y casos y controles han recibido distintos nombres: estudio híbrido (como tantos otros que combinan elementos de dos diseños básicos, ver Kleinbaum y cols.³); estudio anidado de casos y controles; estudio de casos-exposición, porque los controles representan a la experiencia poblacional sobre la exposición, aplicables a los muestreos de densidad⁷; estudio sintético de casos y controles⁸; estudio de casos y controles de base poblacional, frecuentes en el estudio de la epidemiología del cáncer; estudios de casos y referencia o estudios de base y casos⁹⁻¹¹; estudios con diseño "incluyente" (*'inclusive' design*)¹²; y estudio de cohorte y casos¹³, que recientemente es el diseño híbrido que más atención ha recibido. Todos estos epítetos tipifican ciertas peculiaridades en su diseño, que serán comentados a lo largo del texto.

Diseño de un estudio híbrido

Combina elementos de los estudios de casos y controles y de los de cohortes. Consiste en la observación de una población dinámica para la detección de todos los casos de una enfermedad diana. Estos casos son comparados con un grupo de referencia (no necesariamente han de ser controles, en el sentido clásico del término) seleccionados aleatoriamente o por emparejamiento de la misma población en la que se han originado los casos.

Los objetivos esenciales que persiguen los diseños híbridos de estudios de cohortes y de casos y controles, al representar mejor a la población de la que surgieron los casos, son la estimación de la

incidencia y/o una estimación no sesgada del riesgo relativo. Para conocer la incidencia de la enfermedad se requiere la identificación de la población base y un registro que recoja los casos generados en la población (la recogida de casos de un registro de enfermedades y controles comunitarios recibe con frecuencia el nombre de estudio de casos y controles basado en población). Esto se puede producir, por ejemplo, en los registros de tumores de base poblacional (Granada, Murcia, Zaragoza, etc.). La población de base puede ser fácilmente conocida a través de los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística. Aunque lo normal sea que abarque a una población dinámica (en la que se asume estabilidad a lo largo del tiempo en incorporaciones y salidas de sujetos, cifras de enfermedad, etc.), hay situaciones en las que este tipo particular de diseño se centra sobre una cohorte fija, en la que no se admiten nuevas entradas de sujetos una vez iniciada la investigación. Ésta es una característica más frecuente en los estudios anidados (dentro de una cohorte) de casos y controles.

La selección de los casos no plantea ningún problema. La única particularidad radica en que se ha de recoger la totalidad de los mismos durante un período determinado y en una colectividad definida. En la selección del grupo de referencia existen diferentes opciones, que tipifican los distintos tipos de diseños híbridos, y que pueden hacer innecesaria la condición de rareza de la enfermedad para que la razón de ventaja (*odds ratio*, OR) se aproxime al riesgo relativo^{9,14}. Existen dos tipos esenciales de diseños híbridos de estudios de cohortes y de casos y controles: el estudio de cohorte y casos o base y casos y el estudio de casos y controles anidado en una cohorte. En el espectro de las características de cada uno de ellos, el estudio de cohorte y casos se encuentra más próximo al estudio de cohorte, mientras que el anidado lo está hacia al diseño clásico de un estudio de casos y controles; un hecho que el nombre de cada uno de ellos indica. Estos nombres debieran mantenerse con fines de simplificación de una nomenclatura que con frecuencia confunde al lector y que fue comentada en la introducción.

Tipos de diseños híbridos: selección del grupo de referencia

La forma convencional o tradicional de realizar un estudio de casos y controles es el llamado por muestreo acumulado: una vez finalizado el período de riesgo, se seleccionará una muestra entre aquellos que no han desarrollado el proceso en estudio¹⁵. Un ejemplo podría ser los estudios de casos y controles emparejados que se utilizan para analizar la prolongación de estancia atribuible a la infección hos-

pitalaria¹⁶. En este tipo de diseños se necesita que la enfermedad sea rara para que la razón de ventaja (*odds ratio*, OR) se aproxime al riesgo relativo (RR)^{9,15}, siendo la distorsión tanto mayor cuanto mayor es la incidencia de la enfermedad⁷. En el ejemplo anterior, el fenómeno estudiado fue la infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos, proceso frecuente que afecta a más del 20% de los pacientes ingresados; el diseño no es apropiado para estudiar los determinantes de la infección, aunque lo sea para analizar la prolongación de la estancia, por la fuerte distorsión de la OR con respecto al RR. No obstante, si la finalidad no es conocer con exactitud cuál es el valor de la fuerza de la asociación y sí si globalmente una determinada exposición tiene o no relación con un efecto, pueden ser útiles. Véase con el ejemplo siguiente de estudio de casos y controles anidado en una cohorte con muestreo acumulado. Horwitz y Feinstein¹⁷ en una cohorte de 2.463 pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos y en la unidad coronaria de un hospital entre 1974 y 1978 realizan el siguiente estudio con la finalidad de saber si los anticoagulantes reducen la mortalidad por infarto de miocardio. Seleccionan 151 muertes al azar de las 234 que se produjeron (la muerte no es un fenómeno raro, afectó a casi el 10% de los pacientes), a las que se emparejó por edad (± 4 años), sexo y raza un control superviviente al alta de la unidad. El valor real del RR es secundario, el objetivo principal es saber si reducen la mortalidad. Dado que cuando el RR es uno (variable indiferente con respecto al efecto), la OR ha de ser también igual al valor nulo⁷, la desviación de la OR con respecto al RR por la elevada frecuencia de un fenómeno es secundaria en estos casos.

Aparte de la condición anterior de rareza de la enfermedad, se exige, si la población diana es una cohorte fija, que la selección no está relacionada con la exposición para que la OR iguale al RR. Si la población diana es dinámica y permanece estable (la proporción de expuestos se mantiene constante a lo largo del seguimiento), la OR se aproxima más a la razón de densidades de incidencia (RDI) que al RR¹⁴, algo que Cornfield fue el primero en mostrar en 1951¹⁵.

Muestreo de la población a riesgo al inicio del periodo de estudio

Esto es lo que tipifica al *estudio de cohorte y casos*¹³, o el estudio de base y casos¹⁰. Fueron llamados por Rodrigues y Kirkwood¹² diseños incluyentes, nombre que no ha alcanzado difusión. Los casos originados en una cohorte o población dinámica se comparan con una muestra de la población base que les dio origen, seleccionada al inicio

del seguimiento. La fracción de cohorte o subcohorte es seguida a lo largo del tiempo, determinándose en sus miembros su situación vital (de interés para valorar riesgos competitivos), cambios en el nivel de exposición, así como las covariables de interés, para tener en cuenta en el análisis a los posibles factores de confusión. Sirva de ejemplo el estudio realizado en nuestro país en el que se valoraron las posibles repercusiones que pudo tener una huelga de limpieza en un hospital sobre el riesgo de infección nosocomial¹⁹. Los casos fueron los detectados durante el periodo de estudio (tres meses) por el sistema de vigilancia de la infección hospitalaria que rutinariamente existe. La referencia estuvo formada por una muestra aleatoria del 10% de los pacientes ingresados (inicio del seguimiento: día de ingreso en el hospital) seleccionados de las listas del servicio de admisión del centro durante el periodo de estudio. En este ejemplo, la recogida de información fue retrospectiva.

El diseño también puede plantearse de manera prospectiva. Un ejemplo es un estudio holandés en el que en 1986 se inicia el seguimiento prospectivo de una cohorte de 120.852 sujetos. La información de base que se obtuvo fue sobre la dieta, posibles factores de confusión (tabaquismo, factores demográficos, etc.) y se tomaron muestras de las uñas de los dedos de los pies. El seguimiento de tal volumen de sujetos es difícil y extremadamente costoso. Se plantearon una alternativa más económica, la realización de un estudio de cohorte y casos. Los casos fueron los identificados en la cohorte mediante fusión de sus registros con los existentes en los registros de cáncer. El seguimiento se realizó sobre 3.500 sujetos aleatoriamente (no se explican las razones del porqué de ese número), a los que se estudió cada dos años, para conocer su estado vital (no plantea estudio de cambio en el nivel de la exposición o factores de confusión)²⁰.

Un importante hecho de este tipo de diseños es que algunos de los miembros que forman parte de la referencia podrán desarrollar la enfermedad a lo largo del tiempo de seguimiento, y así el grupo de referencia podrá contener casos incidentes de la enfermedad en estudio. En el ejemplo de la huelga de limpieza, hubo 23 pacientes seleccionados en la cohorte que se infectaron en el transcurso del seguimiento (estancia hospitalaria) y que también formaban parte del grupo de casos¹⁹. Este solapamiento entre los grupos que se comparan no supone ningún problema (las casillas de la tabla tetracórica no son mutuamente excluyentes). En el análisis, tales casos serán incluidos en los dos grupos, en el de casos y en el de referencia. Si la población diana es una cohorte fija y la selección no está relacionada con la

exposición y el riesgo, $OR=RR$, sin tener en cuenta la asunción de rareza de la enfermedad. Si la población diana es estable durante el período de riesgo, $OR=RDI$ ¹⁴.

En lo referente al tamaño muestral, Miettinen¹¹ sugiere, como regla simple, que una muestra de la población de la población diana o base que sea pocas veces el tamaño del grupo de casos en cada estrato puede contener toda la información dentro del estrato. El emparejamiento puede ser más eficiente en algunas situaciones, si la distribución de los factores que modifican la relación entre la exposición y el efecto y la de los factores de confusión en la población de origen son muy diferentes entre las distintas categorías de la exposición que se estudia. En estos casos una muestra aleatoria de la base habrá de estar formada por un número considerable mayor de individuos^{11,21}.

La posibilidad de realizar en el medio hospitalario un diseño de este tipo, para enfermedades generadas en la colectividad, es prácticamente imposible. La dificultad estriba en comprobar que los pacientes ingresados constituyen una muestra razonablemente buena de la población al inicio del período de riesgo.

Muestreo por densidad (estudios anidados)

En el que los controles son seleccionados longitudinalmente a lo largo del seguimiento, de tal forma que su distribución en el tiempo sea similar al de los casos. Rodrigues y Kirkwood¹² los denominaron estudios concurrentes.

Muestreo emparejado a nivel individual

En primer lugar se considerará que la RDI se mantiene constante a lo largo del tiempo. El muestreo suele hacerse por emparejamiento con el momento en que cada caso es diagnosticado, es la forma habitual del estudio anidado (en una cohorte) de casos y controles. Admiten dos posibilidades: (a) muestra de toda la población, que incluye los casos prevalentes de la enfermedad, es el llamado estudio de casos-exposición⁸; (b) muestra de la población a riesgo, que excluye a los casos prevalentes, que produce menos errores en la estimación²². Lo más habitual es lo segundo, ya que se considera buena praxis la no inclusión de casos (y menos prevalentes) en el grupo de referencia. La inclusión de casos prevalentes en el grupo de referencia producirá una OR que será un estimador sesgado de la RDI (se aproxima si la enfermedad es rara). En cualquiera de las posibilidades mencionadas se producirá el mismo fenómeno descrito en el muestreo al inicio del estudio: se seleccionarán controles que podrán de-

sarrollar la enfermedad (esto es, transformarse en casos incidentes) y que en el análisis habrán de ser incluidos tanto en el grupo de controles como en el de casos, para no sesgar la representatividad de la muestra. Es la forma más típica de estudio de casos y controles anidado en una cohorte²³. Un ejemplo de estudio con grupo control emparejado por densidad es el estudio que hacen Ouellett-Hellstrom y Stewart²⁴ en el que analizan la relación entre exposición a radiación electromagnética y aborto. Estos últimos autores para seleccionar la referencia muestrean el total de embarazos, emparejando por momento de la concepción y número de años transcurridos entre la concepción y la entrevista. Los autores claramente establecen que una madre podría ser incorporada más de una vez y así sucedió.

En el muestreo por densidad de controles de la población a riesgo, la OR estimada de forma no emparejada es igual a la RDI si el muestreo fue emparejado 1:r (o variable y si la proporción de expuestos no cambia a lo largo del tiempo (factible en características genéticas, por ejemplo); por el contrario, si se calcula una OR para datos emparejados, no es necesario que se cumpla la condición anterior para que la OR sea igual a la RDI¹⁴. La aproximación de la OR al RR se puede hacer en virtud de la RDI, pero no de manera directa⁹.

Si la RDI no se mantiene constante a lo largo del tiempo, la OR de datos emparejados estima la media ponderada de la RDI a lo largo del tiempo, mientras que la OR no emparejada no estima nada. La ponderación utiliza para cada tiempo t el peso siguiente: población total a riesgo en t por la proporción de expuestos en t por la proporción de no expuestos a t por la densidad de incidencia en los no expuestos a t . Si además la proporción de expuestos cambia a lo largo del tiempo, la ponderación no tiene una interpretación fácil, pero si se mantiene constante, la razón de densidades de incidencia media se transforma en una razón estandarizada de mortalidad¹⁴.

Muestreo por densidad no emparejado individualmente (estudios anidados)

Es posible seleccionar controles de manera tal que la proporción de expuestos que se espera entre ellos iguale a la tasa de exposición entre el total de población-tiempo a riesgo en la población diana. En este caso la OR no estima a la RDI, amén que la densidad de incidencia en los no expuestos o la proporción de expuestos se mantenga constante a lo largo del tiempo. Sin embargo, una estratificación lo suficientemente fina en el tiempo estimará consistentemente a la RDI. En caso de dependencia en el tiempo de la densidad de incidencia en los no expuestos y la proporción de expuestos, se les debe

Tabla 1. Condiciones de aproximación de la odds ratio al riesgo relativo

Tipo de muestreo	Condiciones†:	Parámetro
Al inicio	1 y 2 1 y 3	RR RDI
Densidad emparejado		
- RDI constante		
Análisis emparejado	Ninguna	RDI
Análisis no emparejado	3	RDI
- RDI variable	*	RDI media
Densidad no emparejado	3*	RDI
Acumulado	1, 3 y 4	RDI

† Condiciones:

1. Selección no relacionada con la exposición
2. Cohorte fija
3. Población estable
4. Enfermedad rara

* Ver texto

tratar como factores de confusión, incluso si los controles proporcionan una estimación real de la proporción de población-tiempo expuesta¹⁴.

Se ha señalado que la mayoría de los estudios de casos y controles suponen un muestreo por densidad, cuando se empareja por una variable de tiempo, como el tiempo calendario o la edad^{9,25}. Esto depende del diseño, siempre y cuando no exista un muestreo acumulado camuflado, bastante frecuente. Por ejemplo, Gershman y Stolley²⁶ realizan un estudio de casos y controles de base poblacional sobre cáncer testicular, en el estado americano de Connecticut. Los casos fueron los diagnosticados entre 1945 y 1980. Se recogen 173 casos durante el periodo de estudio (también periodo de riesgo). La referencia estuvo formada por controles emparejados 1:1 por fecha de nacimiento, raza y edad materna. Podría considerarse un muestreo por densidad, ya que una de las condiciones de elegibilidad del sujeto control es tener la misma fecha de nacimiento, lo que implica que a la edad y en el momento (efecto periodo) en que se diagnosticó el caso, el sujeto control estaba en riesgo de desarrollar la enfermedad. Pero también se sabe que no desarrolló en años subsiguientes, como se desprende tras la lectura del trabajo. En realidad el primer criterio para ser elegible como control fue el no haber desarrollado la enfermedad entre 1945 y 1980 y después cumplir los criterios de emparejamiento. Esto es en realidad un muestreo acumulado camuflado y la condición de rareza de la enfermedad es necesaria incluso para que se aproxime la OR a la RDI.

Téngase en cuenta que los controles en este ejemplo no están proporcionando una estimación válida de toda la población-tiempo de la colectividad, sino de parte de ella, la que durante el periodo de estudio no sufrió la enfermedad. Este ejemplo es muy frecuente en estudios retrospectivos que toman como base un registro de enfermedades como fuente de casos, al que con posterioridad se añaden los controles. La distorsión de la OR con respecto al RR es mayor cuanto más frecuente es la enfermedad²².

Por el contrario, en estudios en los que la selección de casos y referencia fue realizada simultáneamente (en la incorporación del control no se sabe si tendrá que ser incluido también como caso en un futuro), se cumple el principio de estimación no sesgada de la RDI por la OR. Por ejemplo, para muestreo no emparejado individualmente, aunque sí por frecuencia por la variable edad, Martín Moreno y cols.²⁷ realizan un estudio de casos y controles multicéntrico en nuestro país sobre la asociación cáncer de mama y consumo de alcohol, que cumple las condiciones anteriores y que en principio permite aseverar que las OR estimadas en ese estudio son equivalentes a las RDI.

Podría existir la posibilidad de ubicar en el medio hospitalario un diseño anidado (para procesos generados en la colectividad). Se ha comprobado que si se excluyen del grupo de referencia otras enfermedades que puedan estar relacionadas con la exposición de interés, la repercusión sobre el RR es escasa²⁸.

Las diferentes condiciones necesarias para que la OR se aproxime al RR o a la RDI, según el tipo de muestreo practicado, se encuentran resumidas en la tabla 1. Rodrigues y Kirkwood¹² resumen las circunstancias en las que sería utilizable cada una de las distintas medidas de asociación y la opción de muestreo de los controles a elegir. Si la enfermedad es rara, los distintos esquemas producen un valor similar de la fuerza de asociación. Para enfermedades comunes no recurrentes hay varias situaciones: (a) si un factor de riesgo afecta a todos los expuestos igualmente (como es el caso del hacinamiento en el sarampión), habrá que realizar un diseño anidado para estimar la RDI; (b) si un protector no afecta a todos los expuestos por igual (por ejemplo, en una vacuna si se asume que ejerce una protección del "todo o nada"), se preferirá un estudio de casos y cohorte para poder estimar al RR; (c) si un factor de riesgo no afecta a todos los expuestos de manera similar (como sucede en la ingesta de verduras regadas con aguas fecales, que sólo transmiten la tifoidea cuando están contaminadas con *S. typhi*), ningún diseño resulta apropiado porque no hay ninguna medida estable a lo largo del tiempo. Por último, para el estudio de enfermedades comunes

recurrentes (diarrea, afecciones respiratorias, etc.) será preferible un diseño anidado para estimar la RDI; de hecho en estos casos, es la densidad de incidencia el único parámetro epidemiológico que puede medir varios episodios en un mismo sujeto.

Ventajas e inconvenientes

Ventajas y utilidades

Frente a los estudios de casos y controles, permiten la estimación de la incidencia de la enfermedad, de relevancia para el cálculo de los riesgos atribuibles poblacionales (cantidad absoluta de enfermedad ocasionada -potencialmente prevenible- por una exposición). Este tipo de indicadores son de interés en la priorización de necesidades. El tipo de muestreo puede condicionar, como fue comentado con anterioridad, que la OR estime válidamente al RR, como sucede en los estudios de cohorte y casos, o a la RDI, como en los estudios anidados, sin establecer condiciones adicionales, aparte de la de población estable.

Otra ventaja es la de eficiencia (falta de precisión de la estimación en relación al tamaño muestral). Los diseños híbridos no hay duda que son más eficientes que los estudios de cohortes, ya que los datos de exposición son recogidos en tan sólo una fracción de los casos de la población general^{3,28}. Por ejemplo, con una fracción de muestreo del 13%, se estima que se ahorran 5/6 partes de los costes de la obtención de la información sobre las covariables, y tan sólo pierden un 11% de la eficiencia relativa con respecto a una cohorte completa²³. La mayor o menor eficiencia de los estudios de cohorte y casos frente a los estudios de casos y controles o a otros diseños híbridos (como los anidados) depende del número de pérdidas experimentado por la cohorte (*censoring*). Si las pérdidas son pequeñas, los estudios de cohorte y casos son ligeramente más eficaces (menor varianza para el mismo tamaño muestral)²⁹⁻³¹. Cuando las pérdidas son importantes, aunque sean aleatorias, o cuando los sujetos puedan entrar al estudio en diferentes momentos del tiempo, el cohorte y casos puede ser menos eficiente que los estudios anidados o que los estudios de casos y controles²⁹. Dado que la eficiencia cambia en función de las pérdidas y que no hay grandes diferencias en la eficiencia de los distintos diseños híbridos, no debería ser un criterio prioritario de elección entre este tipo de diseños³².

Su mayor eficiencia estadística posibilita el uso de exámenes costosos que, especialmente en los

estudios de cohortes, serían imposibles de realizar a grandes poblaciones³. El menor tamaño muestral requerido para los diseños híbridos hace que ciertas técnicas costosas puedan ser aplicables. Es una opción económica cuando: (a) un estudio completo de la base supone un gran coste -aparte de la vigilancia necesaria para identificar los casos-; (b) una muestra de la población de base es suficiente para obtener una precisión casi máxima y supone una pequeña fracción del total de la cohorte^{11,21}. Sin embargo, no soslayan el problema de las exposiciones raras, especialmente si se toman muestras aleatorias de una cohorte. En estas situaciones se puede aumentar la eficiencia seleccionando los grupos de manera dirigida. Por ejemplo, para el estudio de determinantes de progresión (factores pronóstico) de una enfermedad, las pruebas son caras con frecuencia y no se pueden aplicar a una cohorte entera. Si se quiere estudiar si los fenotipos HLA facilitan la progresión del SIDA, no es rentable medir HLA en toda la cohorte. El cohorte y casos no se puede aplicar tampoco, puesto que una muestra de la cohorte puede contener tan sólo una pequeña fracción de sujetos que progresen en el SIDA. En estas situaciones Commenges y Moreau³³ proponen la selección dentro de una cohorte (forma de estudio anidado) de un grupo de casos que progresan rápidamente y otro que progresa lentamente: estudio de casos y controles basado en la supervivencia. Este diseño puede tener aplicaciones en otros contextos.

En relación con la validez interna de la investigación, dentro de los diseños híbridos, los estudios de cohorte y casos son menos susceptibles a ciertas formas de sesgo de selección que los estudios de casos y controles (incluyendo a los anidados), ya que la selección de la referencia no está influenciada por el conocimiento de la presencia o ausencia de la enfermedad, como en los diseños de casos y controles. Los estudios anidados, con muestreo por densidad, son más válidos que los estudios de casos y controles con muestreo acumulado, al permitir que un sujeto elegido como referencia aún puede ser incluido como caso. De existir algún sesgo de selección, si los controles luego son elegidos como casos, se produce una cierta compensación del error.

En los estudios de cohorte y casos, la misma subcohorte puede servir como referencia para la investigación de varias enfermedades. En la situación de estudios anidados o estudios de casos y controles tradicionales, sería necesario seleccionar para cada enfermedad un grupo de comparación.

Dentro de los diseños híbridos, el más informativo es el estudio de cohorte y casos, ya que la referencia está formada por una muestra repre-

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los diseños híbridos frente a los estudios de cohortes y a los de casos y controles

Frente a estudios de casos y controles	Frente a estudios de cohortes
Ventajas	
<ul style="list-style-type: none"> - Estimación de la incidencia - Cálculo de riesgos atribuibles (diferencia de tasas) - Pueden no necesitar la asunción de rareza de la enfermedad para que la OR estime al RR o a la RDI. - Discretamente más eficiente (cuando hay pocas pérdidas). - Menor probabilidad de sesgos 	<ul style="list-style-type: none"> - Mucho más eficientes. - Más económicos. - Permiten el empleo de técnicas costosas sobre la población de estudio. - Permiten el estudio de enfermedades de baja frecuencia.
Desventajas	
<ul style="list-style-type: none"> - Dificultad en el análisis. - Algo más caros. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dificultad del análisis. - Peor valoración de la exposición.

sentativa de toda la población diana. Además, es más fácil realizar un muestreo sobre una población global, que sobre una población a la que se ha impuesto una condición, no tener la enfermedad en estudio^{11,21}. Esto es algo que debería conducir, según Miettinen, al abandono del sistema clásico, y a un mayor uso de este tipo de muestreo¹¹.

Inconvenientes

Con respecto a los estudios de cohortes, en este tipo particular de diseños, la información sobre la exposición se encuentra más sujeta a errores, especialmente si es valorada retrospectivamente. Esto puede conducir a sesgos en la estimación del efecto.

Con referencia a los diseños de casos y controles, presentan el inconveniente de su mayor coste. Aunque entre sus ventajas se encuentre una discreta mayor eficiencia frente a ellos (misma precisión en los estimadores con un menor tamaño muestral cuando hay pocas pérdidas), se precisa la existencia de un sistema de registro de casos de base poblacional, que encarece el estudio.

La tercera de sus desventajas viene determinada por la falta de familiaridad de los profesionales con este tipo de diseños, especialmente con el de cohorte y casos³⁴. Por ejemplo, en el estudio holandés comentado con anterioridad²⁰ no se ofrecen referencias acerca de los procedimientos para analizar este tipo de diseños; de lo que puede deducirse que se aplicaron procedimientos convencionales, lo que no es correcto. Las distintas ventajas e inconvenientes se encuentran resumidas en la tabla 2.

Tabla 3. Distribución de los datos en un estudio híbrido

Exposición	Casos	Referencia
Si	a	b (b')
No	c	d (d')
Total	m ₁	m ₀ (m')

b' = intersección entre a y b, sujetos seleccionados en la referencia como expuestos y que luego desarrollaron la enfermedad.
 d' = intersección entre c y d, sujetos seleccionados en la referencia como no expuestos y que luego desarrollaron la enfermedad.
 m' = b' + d'.

Análisis

Se parte de una población general de tamaño N, en la que N₀' son los susceptibles a inicio del periodo de riesgo; m₁ es el número de casos que se han originado en N durante el periodo de tiempo Δt.

Análisis crudo

1. Estudios anidados con muestreo por densidad: Habrá que asumir que la población permanece constante sobre el tiempo, para estimar correctamente la incidencia³. En la población se seleccionan m₀ controles. Siguiendo a Miettinen^{10,11}, el posible solapamiento entre casos y controles se excluye en la valoración de la significación. El análisis se basa en la distribución de la tabla 3.

La fuerza de la asociación se estimaría

$$RDI=OR=ad/(bc)$$

cuya varianza es

$$S=V(\ln OR) = 1/a + 1/b + 1/c + 1/d.$$

A través de la varianza se puede calcular el intervalo de confianza (IC)

$$IC= OR \cdot \text{EXP} (\pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{S})$$

en la que z_{1-α/2}=1,96 para intervalo de confianza del 95%.

Se puede calcular la incidencia global

$$DI = m_1/N_0 \Delta t = m_0/(m_0 - m') [m_1/(N \Delta t)]$$

y si la población es estable

$$DI = DI_1 b/m_0 + DI_0 d/m_0$$

lo que permite estimar la densidad de incidencia para cada grupo; siendo la de los expuestos

Tabla 4. Distribución de los datos en un estudio de cohorte y casos de población tiempo

Exposición	Casos	Referencia
Sí	a	t ₁
No	c	t ₀
Total	m ₁	t

T₁, T₀ y T₀ poblaciones tiempo en la cohorte madre. Muchas veces T₁ y T₀ no son directamente conocidas, pero pueden ser estimadas si se asume que no hay pérdidas diferenciales al seguimiento, por T · t / t; así se estimarían las densidades de incidencia en expuestos y no expuestos: DI₁ = a/(T · t₁), DI₀ = a/(T · t₀ / t).

$$DI_0 = DI (m_0/m_1) (c/d)$$

y la de los no expuestos

$$DI_1 = DI_0 OR = DI (m_0/m_1) (a/b)$$

Al saber la incidencia para cada grupo, se pueden estimar los riesgos atribuibles o diferencia de tasas.

2. Estudios híbridos con muestreo acumulado sobre cohorte fija: En esta situación, no hay solapamiento entre el grupo de casos y la referencia (suprimir en la tabla 3 los sujetos m' = b' + d'). Siguiendo el desarrollo propuesto por Neutra y Drolette³⁵, en base al teorema de Bayes, el análisis se haría partiendo del cálculo de la incidencia acumulada global (IA), de los expuestos (IA₁) y de los no expuestos (IA₀)

$$IA = m_1/N_{t_0}'$$

$$IA_0 = \frac{1}{1 + \frac{d \cdot m_1 \cdot (1 - IA)}{c \cdot m_0 \cdot IA}}$$

$$IA_1 = \frac{1}{1 + \frac{b \cdot m_1 \cdot (1 - IA)}{a \cdot m_0 \cdot IA}}$$

$$RR = IA_1 / IA_0$$

3. Estudios de cohorte y casos: en el análisis se tiene en cuenta el solapamiento entre el grupo de casos y la referencia³⁶. En primer lugar se considerará la situación en que el parámetro de interés es el RR (incidencia acumulada).

La fuerza de la asociación sería

$$RR = OR = ad/(bc)$$

y su varianza

$$V(\ln OR) = 1/a + 1/c + (1 - 2m'/m_1) (1/b + 1/d)$$

lo que permitiría calcular el intervalo de confianza.

Las distintas incidencias acumuladas (global IA, expuestos IA₁ y no expuestos IA₀) se estimarían del modo siguiente

$$IC = m_1/N_{t_0}'$$

$$IA_0 = IA (m_0/m_1) (c/d)$$

$$IA_1 = IA_0 OR = IA (m_0/m_1) (a/b)$$

La fracción de cohorte tomada como referencia puede proporcionar estimaciones de la población-tiempo (Tabla 4).

$$RDI = OR = (a \cdot t_0)/(c \cdot t_1)$$

La varianza sería distinta al caso anterior, ya que son casos y población-tiempo. Se utilizaría, como método asintótico y aproximado, la misma que para la RDI³⁷.

$$V(\ln OR) = 1/a + 1/c$$

Nurminen³⁸ ha desarrollado un procedimiento más exacto para calcular intervalos de confianza.

$$IC = OR \cdot [A \pm (A^2 - 1)^{1/2}]$$

donde

$$A = 1 + \chi^2_{teor} (1/a + 1/c)/2$$

siendo χ^2_{teor} el valor teórico de la chi cuadrado para el nivel de significación deseado (e.g.: 3,84 para el 95%)

Análisis estratificado

El análisis estratificado tiene interés para ajustar por algún factor de confusión. No ofrece ninguna dificultad en los estudios anidados, se realiza igual que en los estudios de casos y controles. En los estudios de cohorte y casos la situación es distinta. Se puede efectuar un análisis estratificado simple si el número de pérdidas no es muy importante³⁶, y con métodos de estratificación o con aproximaciones más complicadas similares a la regresión de Cox si hay un número importante de pérdidas^{13,39}. Si hay modificación de efecto (los diferentes estratos son heterogéneos), se puede aplicar el procedimiento de estandarización siguiente³⁶:

$$RR \text{ estandarizado} = RRs = a / [\sum b_j c_j / d_j]$$

donde a = número total de casos expuestos; el subíndice j denota el estrato y b_j, c_j y d_j el número de

sujetos en la referencia expuestos, el número de casos no expuestos, y el número de no expuestos en la referencia, respectivamente, en cada estrato j .

La varianza del RR estandarizado sería

$$V(\ln RRs) = \sum a_j^2 V_j / a^2$$

siendo V_j la varianza del logaritmo natural del RR para cada estrato j .

Si hay homogeneidad entre los estratos, se pueden usar los procedimientos de Woolf (que pondera por el inverso de la varianza) o de Mantel³⁶. Si los datos son escasos, es recomendable usar la ecuación propuesta por Sato para estimar la varianza en el procedimiento de Mantel⁴⁰.

En los estudios de cohorte y casos se pueden obtener de manera fácil estimaciones directas de la incidencia, con lo que se pueden estimar los riesgos atribuibles (diferencia de tasas o incidencia acumuladas). Nurminen²⁸ propone dos procedimientos relativamente simples para combinar diferentes estratos: uno aproximado y otro exacto basados en las razones de verosimilitud. En el caso de que existan riesgos competitivos, Flanders y cols.³⁹ ofrecen un método para tenerlos en cuenta en el análisis estratificado.

Análisis multivariable

Con respecto al análisis multivariable, al igual que sucedía con el análisis estratificado, las dificultades surgen en los estudios de cohorte y casos. En la valoración de relaciones de causalidad, dos tipos de análisis son los más frecuentemente utilizados: la regresión logística y el análisis de supervivencia basado en el modelo de riesgos proporcionales (regresión de Cox)⁴¹. El problema radica en que una serie de sujetos forman parte simultáneamente del grupo índice y del de referencia. Se ha sugerido olvidarse del solapamiento: casos y no casos (del grupo de referencia)¹¹. Sin embargo esto supone que, por ejemplo, en la regresión logística, la OR derivada de los coeficientes no es un estimador válido del RR (tan sólo aproximado). Ello supone perder una de las principales ventajas del estudio de cohorte y casos: la estimación directa del RR sin necesidad de que la enfermedad sea rara. Hay que introducir a los sujetos seleccionados más de una vez, tantas veces como hayan sido seleccionados. Schouten y cols.⁴² han comprobado que la introducción duplicada de los sujetos doblemente seleccionados, intersección de la cohorte y los casos incidentes, una vez como enfermos y otra como sanos, pro-

duce estimaciones válidas de la fuerza de asociación. De esa manera, la OR obtenida a través de la regresión logística será un estimador no sesgado del RR; e igualmente sucederá con los coeficientes de la regresión de Cox.

El problema es el cálculo de la varianza, la precisión del estimador. Para el cálculo de la RDI, varios autores han desarrollado una modificación del modelo de riesgos proporcionales de Cox^{13,31}. En el momento presente se puede aplicar el paquete Epicure 1.8, mediante el programa PEANUTS⁴³. En caso de no disponibilidad del programa, otros autores han desarrollado un método más simple, no sólo aplicable a la regresión de Cox, sino también a la regresión logística⁴². Para calcular la varianza de los coeficientes se parte de las matrices de covarianza y de residuales que oferta cualquier programa convencional de regresión logística o de Cox. Esta estimación es algo más reducida que la varianza dada directamente por el listado de resultados del programa en el caso de la regresión logística y algo más amplio en el caso del modelo de riesgos proporcionales.

Factores a considerar en la elección del tipo de diseño híbrido

Fueron especialmente consideradas en la revisión de Wacholder³⁴. Derivado de la carencia de programas informáticos para su análisis, se producen problemas de planificación, al no poder estimar de manera fácil el tamaño muestral *a priori* necesario. No obstante, es más rápida la selección del grupo de referencia en el de cohorte y casos, porque no hay que esperar a que se generen todos los casos para empezar a recoger información de la referencia³⁴.

Si se pretende estudiar varios efectos, algo poco frecuente en epidemiología, el tener información de la población de base al inicio del periodo de riesgo, es indiscutiblemente más útil que una selección basada en la incorporación del caso. Igualmente, las características del muestreo facilitan las comparaciones externas con otras poblaciones²³.

Bien es cierto, que el análisis de un estudio anidado es más fácil, por ser más convencional, que el de un cohorte y casos³⁴, pero en el momento presente, existe un cuerpo de conocimientos que facilitan el análisis bivariable, estratificado y multivariable, con los programas informáticos de análisis existentes. La carencia de programas específicos para este tipo de diseños no es un inconveniente como hace pocos años.

Una de las grandes ventajas de los estudios cohorte y casos sobre los anidados radica en el análisis de las variables relacionadas con el tiempo (edad, tiempo de seguimiento, etc.), que se pueden analizar sin ninguna restricción. En el estudio de casos y controles anidado se suele emparejar por una variable de tiempo, lo que limita el análisis de las variables por las que se empareja, aunque si la exposición es dependiente del tiempo, los estudios anidados no necesitan recoger información sobre la misma más allá del momento de selección de los casos³⁴.

Ante el planteamiento de la continuación del estudio, en los estudios cohorte y casos se puede utilizar la misma subcohorte. Los nuevos casos detectados no necesitarán más controles, se actualiza la subcohorte. Sin embargo, en el anidado se han de recoger nuevos controles para los nuevos casos detectados. Como suele ser menor el trabajo de unos pocos controles frente a toda una subcohorte actualizada, esto favorece al estudio anidado, a no ser que existan dificultades serias para recoger información procedente de la primera parte del seguimiento³⁴.

Bibliografía

1. Elwood JM. *Causal relationships in medicine. A Practical system for critical appraisal*. Oxford: Oxford University Press, 1988.
2. Maclure M. Taxonomic axes of epidemiologic study designs: a refutationist perspective. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1045-53
3. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods*. Belmont (CA): Lifetime Learning Publications, 1982.
4. Kupper LL, McMichael AJ, Spirtas R. A hybrid epidemiologic study design useful in estimating relative risk. *J Am Stat Assoc* 1977; 70: 524-8.
5. Miettinen OS. "Directionality" in epidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 825-6.
6. MacMahon B. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1962; 28: 1173-91.
7. Hogue CJR, Gaylor DW, Schulz KF. Estimators of relative risk for case-control studies. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 396-407.
8. Liddle FDK, McDonald JC, Thomas DC. Methods of cohorts analysis appraisal by application to asbestos mining. *J R Stat Soc (A)* 1977; 140: 469-91.
9. Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 226-35.
10. Miettinen OS. Design options in epidemiologic research: an update? *Scan J Work Environ Health* 1982; 8 (supl 1): 7-14.
11. Miettinen OS. *Theoretical Epidemiology. Principles of Occurrence Research in Medicine*. New York: Wiley, 1985.
12. Rodrigues L, Kirkwood BR. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 205-13.
13. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic studies and disease prevention trial. *Biometrika* 1986; 73: 1-11.
14. Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 547-53.
15. MacMahon B, Pugh JF. *Epidemiology. Principles and Methods*. Boston: Little, Brown and Co., 1970.
16. Díaz Molina C, García Martín M, Bueno Cavanillas A, López Luque A, Delgado-Rodríguez M, Gálvez Vargas R. Estimación del coste de la infección nosocomial en una unidad de medicina intensiva. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 329-32.
17. Horwitz RI, Feinstein AR. The application of therapeutic trial principles to improve the design of epidemiologic research: a case control study suggesting that anticoagulants reduce mortality in patients with myocardial infarction. *J Chron Dis* 1981; 34: 575-83.
18. Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *J Natl Cancer Inst* 1951; 11: 1269-75.
19. Delgado-Rodríguez M, Ramos-Cuadra MA, Bueno-Cavanillas A, Jiménez-Romano E, Guillén-Solvas J, Gálvez-Vargas R. Nonincreased risk of nosocomial infection during a 22-day strike of housekeeping personnel in a tertiary hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14: 706-12.
20. Brandt PA van den, Goldbohm RA, van't Veer P, Bode P, Dorant E, Hermus RJJ, Sturmans F. A prospective cohort study on selenium status and the risk of lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 4860-5.
21. Miettinen OS. The "case-control" study: valid selection of subjects. *J Chron Dis* 1985; 38: 543-8.
22. Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics* 1984; 40: 63-75.
23. Wacholder S, Boivin J-F. External comparisons with the case-cohort design. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1198-209.
24. Ouellet-Hellstrom R, Stewart WF. Miscarriages among female physical therapists who report using radio-and microwave-frequency electromagnetic radiation. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 775-86.
25. Pierce N. What does the odds ratio estimate in case-control study. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1189-92.
26. Gershman ST, Stolley PD. A case-control study of testicular cancer using Connecticut tumour registry data. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 738-42.
27. Martín Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Willet WC, González J, Villar F, Maisonneuve P. Alcoholic beverage consumption and risk of breast cancer in Spain. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 345-53.
28. Nurminen M. Assessment of excess risks in case-base studies. *J Clin Epidemiol* 1992; 10: 1081-92.
29. Langhooz B, Thomas DC. Nested case-control and case-cohort methods of sampling from a cohort: a critical comparison. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 169-76.
30. Wacholder S, Gail M, Pee D. Selecting an efficient design for assessing exposure-disease relationships in an assembled cohort. *Biometrics* 1991; 47: 63-76.
31. Wacholder S, Gail M, Pee D, Brookmeyer R. Alternative variance and efficiency calculations for the case-cohort design. *Biometrika* 1989; 76: 117-23.
32. Guallar EM. Alternativas al diseño tradicional en los estudios de cohortes: estudios de casos y controles híbridos, y estudios de cohortes de casos. *Rev Salud Públ* 1991; 2: 151-67.
33. Commenges D, Moreau T. Comparative efficiency of a survival-based case-control design and a random selection cohort design. *Stat Med* 1991; 10: 1775-82.

34. Wacholder S. Practical considerations in choosing between the case-cohort and nested case-control designs. *Epidemiology* 1991; 2: 155-8.
35. Neutra RR, Drolette ME. Estimating exposure-specific disease rates from case-control studies using Bayes' theorem. *Am J Epidemiol* 1978; 108: 214-22.
36. Greenland S. Adjustment of risk ratios in case-base studies (hybrid epidemiologic designs). *Stat Med* 1986; 5: 579-84.
37. Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Co., 1986.
38. Nurminen M. Analysis of epidemiologic case-base studies for binary data.
39. Flanders WD, DerSimonian R, Rhodes P. Estimation of risk ratios in case-base studies with competing risks. *Stat Med* 1990; 9: 423-35.
40. Sato T. Estimation of a common risk ratio in stratified case-cohort studies. *Stat Med* 1992; 11: 1599-605.
41. Kahn HA, Sempos CT. *Statistical methods in epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press, 1989.
42. Schouten EG, Dekker JM, Kok FJ, Le Cessie S, van Houwelingen HC, Pool J, Vandenbroucke JP. Risk ratio and rate estimation in case-cohort designs: hypertension and cardiovascular mortality. *Stat Med* 1993; 12: 1733-45.
43. Preston DL, Lubin JH, Pierce DA, McConney ME. *Epicure. User's Guide*. Seattle (WA): Hirosoft International, 1993.

