

ESTUDIOS DE COHORTE

MARIA EUGENIA MACKEY
ESTADISTICA

CENTRO ROSARINO DE ESTUDIOS PERINATALES

ESTUDIOS DE COHORTE

Los estudios de Cohorte son
OBSERVACIONALES, y pueden ser
DESCRIPTIVOS o ANALITICOS

El punto de partida es la EXPOSICION a un factor

- Cohortes Descriptivas:

se selecciona un grupo de sujetos que ha experimentado la exposición de interés, y se los sigue durante un período de tiempo para determinar la incidencia de uno o más resultados

En otros casos se sigue un grupo de sujetos en un período temprano de una enfermedad y se los sigue en el tiempo para observar el curso de la enfermedad a través del tiempo

COHORTES ANALITICAS

- Se evalúa la asociación entre una exposición y un resultado
- Los sujetos se clasifican en expuestos y no expuestos al factor de interés.
- Luego son seguidos por un período de tiempo para determinar si desarrollan uno o más resultados
- Por último, se compara la frecuencia del resultado de interés en el grupo expuesto con el no expuesto

Ejemplo

- Se realizó un estudio de cohorte para determinar los factores de riesgo para la mortalidad por enfermedades coronarias isquémicas en hombres del Reino Unido
- 18000 empleados públicos de Londres fueron reclutados en el estudio.
- Al comienzo de la investigación se determinaron las exposiciones a través de un cuestionario y de pruebas de laboratorio.
- Los participantes fueron seguidos hasta determinar la causa de su muerte obtenida a través de certificados de

Ejemplo

- Se realizó un estudio de cohorte para examinar la asociación entre la exposición a los asbestos y el cáncer
- Un grupo de personas que había trabajado con asbestos fueron identificados a través de los registros impositivos.
- También se identificó un grupo que había trabajado en la industria textil y que no había estado expuesto a los asbestos
- Las causas de muerte fueron determinadas en los certificados de defunción.
- Se comparó la mortalidad por cáncer de pulmón en ambos grupos

PASOS DE UN ESTUDIO DE COHORTE

- Definir la pregunta del estudio
- Seleccionar la población de estudio
- Medir la exposición
- Seguimiento de los participantes
- Determinación del resultado de interés
- Análisis de los datos
- Interpretación de los resultados

SELECCIÓN DE LA POBLACION EN ESTUDIO

- **EXPOSICIONES COMUNES**(Ej. Fumar, bajo peso al nacer):

COMPARACION INTERNA

- Se selecciona una población de personas
- se las clasifica según la exposición
- Se las sigue en el tiempo
- Se determina la frecuencia del resultado en cada grupo

VENTAJAS

- Expuestos y no expuestos son comparables entre sí
- Altas tasas de participación y seguimiento

DESVENTAJAS

Los trabajadores difieren del resto de la comunidad en su salud

Pueden no ser representativos de la población por tener una educación diferente

EXPOSICIONES POCO FRECUENTES

(exposición a sustancias químicas)

- Se selecciona un grupo de personas que se conoce que han estado expuestas al factor de interés
- Se selecciona un grupo de comparación **adecuado**
- Se compara la incidencia del resultado en cada grupo

Ej.: se desea investigar el efecto del uso de la anticoncepción oral en enfermedades específicas

- Se podría comparar con la población en general. (diferentes con respecto a su historia reproductiva)
- Se podría comparar con mujeres que utilizan otros métodos anticonceptivos (diferentes en nivel socioeconómico, enfermedades de transmisión sexual, o comportamiento sexual)

MIDIENDO LA EXPOSICION

- Errores en la medición de la exposición conducen a estimaciones inexactas de la asociación en estudio.

Ejemplos de mediciones:

- Entrevistas personales
- Registros médicos
- Registros laborales
- Muestras biológicas

Mediciones:

- Variables continuas como peso al nacer o tensión arterial, pueden ser tratadas como variables continuas o ser categorizadas:
- Hipertensos, bajo peso al nacer, etc.
- Es conveniente conservar los registros originales

Las mediciones pueden cambiar a lo largo del seguimiento (particularmente en seguimientos largos):

- Exposición al cigarrillo, actividad física, HIV
- En estos casos la exposición debe medirse periódicamente y deben utilizarse técnicas especiales de análisis.
- También deben medirse las potenciales variables confundentes (Ej. Asbestos-cigarrillo en cáncer de pulmón)

SEGUIMIENTO

- El período de tiempo de relaciona con el tiempo que demora la enfermedad en desarrollarse.
- Las cohortes pueden ser
PROSPECTIVAS O HISTÓRICAS

Cohortes históricas:

- La exposición se mide utilizando datos que fueron medidos antes de que el estudio empezara. Los resultados también pueden extraerse de los mismos registros:
- Ej: se buscó el efecto del grupo étnico en la supervivencia de los infectados con HIV.

Los datos de exposición (etnia), mortalidad (resultado) y confundentes (episodios de tuberculosis) se extrajeron de los registros de clínicas especializadas en el tratamiento de HIV

Ventajas de cohortes históricas

- Más rápidas y económicas
- Particularmente útiles para enfermedades de larga duración

DESVENTAJAS DE C. HISTORICAS

- Las mediciones de las exposiciones y las variables confundentes son menos exactas

Cohortes prospectivas

- VENTAJAS
- Exposiciones y confundentes son medidas en forma standarizada
- Resultados medidos en la forma deseada

- DESVENTAJAS
- Llevan más tiempo y recursos
- Pueden originarse pérdidas de seguimiento

Minimizando las pérdidas

- Si las pérdidas son importantes el estudio se debilita, particularmente si las pérdidas son diferentes en los grupos de comparación. Los resultados pueden sesgarse
- Se eligen grupos fáciles de contactar: doctores militares, enfermeras.
- Si los registros del país son confiables (certificados de defunción) pueden utilizarse para determinar resultados
- Se debe estandarizar la definición del resultado y ser determinada enmascaradamente

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

- Se pueden determinar los riesgos o las tasas de riesgo en cada grupo
- RIESGO: Proporción de sujetos que padecieron la enfermedad en el período de tiempo
- TASA DE RIESGO: número de eventos por cada unidad de tiempo-persona

VENTAJAS DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE

- La exposición es medida al comienzo del estudio, antes de que el resultado ocurra. Por lo tanto la medición de la exposición no está sesgada por el resultado
- Proveen información sobre el curso del tiempo del desarrollo del resultado, incluyendo efectos tardíos
- Se puede evaluar más de un resultado
- Se pueden evaluar exposiciones raras

DESVENTAJAS DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE

- Son lentos y caros si el período de seguimiento es largo
- Son ineficientes para enfermedades raras
- Los estudios históricos dependen de la disponibilidad de registros
- La exposición puede cambiar con el tiempo
- Diferencias en las pérdidas
- Los métodos de diagnóstico pueden variar en el tiempo

Antecedentes familiares, edad y riesgo de cáncer de mama

Datos prospectivos del Nurses' Health Study

Graham A. Colditz, MBBS; Waller C. Willett, MD; David J. Hunter, MBBS; Meir J. Stampfer, MD; JoAnn E. Manson, MD; Charles H. Hennekens, MD; Bernard A. Rosner, PhD, y Frank E. Speizer, MD

Objetivo. Examinar de forma prospectiva el riesgo de cáncer de mama en relación con el antecedente de cáncer de mama en la madre, la edad de la madre cuando se le realizó el diagnóstico de cáncer de mama y el antecedente de cáncer de mama en alguna hermana.

Diseño. Estudio prospectivo de cohorte con seguimiento bianual.

Contexto/participantes. Las 117.988 mujeres incluidas en el Nurses' Health Study, con edades comprendidas entre 30 y 55 años en 1976, a las que se les realizó el seguimiento hasta 1988 (1,3 millones personas/años de seguimiento).

Resultados. Identificamos 2.389 casos de carcinoma infiltrante de mama. En

hermanas, y si alguna de ellas se le había diagnosticado cáncer de mama. La información sobre la historia materna de cáncer de mama (sí/no) se actualizó en 1982. Para definir la historia materna de cáncer de mama en relación con la edad a la que se efectuó el diagnóstico, utilizamos únicamente las respuestas del cuestionario [inicial] categorizando la edad de la madre cuando se efectuó el diagnóstico en menos de 40 años, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-69 y de 70 o más años.

La información relativa a la edad de la menarquia y la talla se obtuvo en el cuestionario inicial. Otros factores de riesgo para el cáncer de mama, incluyendo la paridad, la edad a la que tuvo el primer hijo, el índice de masa corporal, los antecedentes de mastopatía benigna y la menopausia, se valoraron en el cuestionario inicial y actualizaron cada dos años a través de los cuestionarios de seguimiento. En este estudio prospectivo, clasificamos a la mujer como posmenopáusica desde el momento en el que nos devolvió el cuestionario en el que señalaba la aparición de la menopausia natural o bien la realización de una histerectomía con ooforectomía bilateral. En esta cohorte, la edad de la menopausia ha tenido un elevado nivel de reproducibilidad, y es válida respecto a los detalles de la intensidad de la cirugía ovárica¹⁰. Además, clasificamos a las mujeres que señalaron una histerectomía sin ooforectomía bilateral como posmenopáusicas a la edad en la que presentaron la menopausia natural en el 90 % de la cohorte (54 años para las fumadoras y 56 años para las no fumadoras).

Identificación de los casos de cáncer de mama

En cada cuestionario, preguntamos si se había efectuado el diagnóstico de cáncer de mama y, en caso positivo, la fecha del diagnóstico. Contactamos con las mujeres que señalaron haber sido diagnosticadas de cáncer de mama (o bien con sus descendientes más próximos en caso de fallecimiento de las mismas) para conseguir el permiso necesario para revisar la historia clínica y confirmar el diagnóstico señalado por la propia paciente. En el 93 % de los casos obtuvimos los informes anatomopatológicos; la información sobre el tipo histológico del tumor, el tamaño del tumor y la afectación del ganglio linfático la extrajeron médicos que no conocían los datos de los antecedentes familiares ni de

hermanas. Aunque en el 7 % de los casos no pudimos obtener los informes anatomopatológicos ni las historias clínicas, basamos nuestro análisis en todos los cánceres de mama debido a que el índice de veracidad de la información que aportaron las propias pacientes fue extraordinariamente elevado (99,6 %). Eliminamos del análisis un pequeño número de casos de carcinoma *in situ* (164 casos).

Población analizada

Excluimos del análisis a todas las mujeres que señalaron presentar cáncer de mama o de alguna otra localización (excluyendo el cáncer cutáneo de tipo no melanoma) en el cuestionario de 1976. Esto nos dejó una cohorte de 117.088 mujeres para el seguimiento. Durante los 12 años de seguimiento, desde que nos devolvieron el cuestionario de 1976 hasta el 31 de mayo de 1988, acumulamos 1,3 millones personas/años de seguimiento; en estas mujeres identificamos 2.389 casos de cáncer de mama. El seguimiento se realizó para la identificación del cáncer de mama no mortal a través de cuestionarios remitidos por correo y entrevistas telefónicas o cuestionarios mediante correo certificado a las que no respondieron al envío inicial; en conjunto, el seguimiento se efectuó sobre el 94 % de personas/años. En los casos de cáncer de mama mortal, el seguimiento se completó en más del 98 %¹¹.

Análisis estadístico

En el análisis primario utilizamos la incidencia con las personas/años de seguimiento como denominador. En cada participante, asignamos las personas/años de acuerdo con las variables de riesgo de 1976, actualizándolos de acuerdo con la información que se obtuvo en los cuestionarios de seguimiento. En las mujeres que desarrollaron cáncer de mama o fallecieron, las personas/años se asignaron de acuerdo con los factores de riesgo comunicados en el cuestionario más recientemente completado, aunque el seguimiento finalizó con el diagnóstico de cáncer de mama o con el fallecimiento. En los casos en los que no se devolvió el cuestionario de un ciclo de seguimiento, utilizamos los datos registrados más recientemente para el siguiente intervalo de seguimiento.

Utilizamos el RR como medida de la asociación, definido como la incidencia de cáncer de mama en las mujeres con historia materna de cáncer de mama dividida por la incidencia co-

Población analizada

Excluimos del análisis a todas las mujeres que señalaron presentar cáncer de mama o de alguna otra localización (excluyendo el cáncer cutáneo de tipo no melanoma) en el cuestionario de 1976. Esto nos dejó una cohorte de 117.088 mujeres para el seguimiento. Durante los 12 años de seguimiento, desde que nos devolvieron el cuestionario de 1976 hasta el 31 de mayo de 1988, acumulamos 1,3 millones personas/años de seguimiento; en estas mujeres identificamos 2.389 casos de cáncer de mama. El seguimiento se realizó para la identificación del cáncer de mama no mortal a través de cuestionarios remitidos por correo y entrevistas telefónicas o cuestionarios mediante correo certificado a las que no respondieron al envío inicial; en conjunto, el seguimiento se efectuó sobre el 94 % de personas/años. En los casos de cáncer de mama mortal, el seguimiento se completó en más del 98 %.

Tabla 1. Historia materna de cáncer de mama y riesgo de este tipo de cáncer

	Sin historia materna	Edad de la madre cuando se le diagnostica el cáncer de mama (años)						
		< 40	40-44	45-49	50-54	55-59	60-69	≥ 70
Número de casos	2.143	49	16	23	23	33	42	34
Personas/años de seguimiento	1.305.462	12.554	4.379	6.732	8.052	8.014	14.827	8.691
RR* (IC del 95 %)	1,0	2,08 (1,56-2,78)	2,16 (1,31-3,54)	1,85 (1,18-2,88)	1,72 (1,14-2,61)	2,07 (1,43-3,00)	1,42 (1,03-1,96)	1,54 (1,07-2,21)
RR multivariado** (IC del 95 %)	1,0	2,00 (1,49-2,70)	1,60 (0,97-2,61)	1,76 (1,12-2,76)	1,62 (1,06-2,77)	1,89 (1,29-2,77)	1,32 (0,96-1,83)	1,46 (1,01-2,11)

Riesgo relativo (RR) de cáncer de mama, ajustado respecto a la edad.

RR multivariado e IC del 95 %, ajustado para estratificaciones de edad en 5 años, edad de la menarquia, paridad (nullípara, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más), edad al primer parto (nullípara, menos de 20, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40 o más años), menopausia (premenopáusica, sin certeza, o posmenopáusica), utilización de hormonas en la posmenopausia, historia de mastopatía benigna, duración de la menstruación e índice de masa corporal (5 grupos).