



# Lectura crítica en pequeñas dosis

## Diseños híbridos

Manuel Molina Arias

Publicado en Internet:  
29-marzo-2016

Manuel Molina Arias:  
mma1961@gmail.com

Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia AEP/AEPap. Editor de [www.cienciasinseso.com](http://www.cienciasinseso.com)

**Palabras clave:**

- Diseños híbridos
- Estudio de casos y controles anidados
- Estudio de cohorte y casos

**Resumen**

Los estudios de cohortes y de casos y controles son los estudios observacionales más utilizados en epidemiología. Existen diseños híbridos entre los anteriores, fundamentalmente los estudios de casos y controles anidados en una cohorte y los estudios de cohorte y caso. Ambos tienen algunas ventajas respecto a los estudios originales, como es el manejo más eficiente de muestras grandes, sobre todo cuando la incidencia de la enfermedad en estudio es baja.

### Hybrid designs

**Key words:**

- Hybrid designs
- Nested case-control study
- Case and cohort study

**Abstract**

Cohort studies and case-control studies are the most commonly observational studies used in Epidemiology. There are hybrid designs based on the formers, such as the nested case-control studies and the case and cohort study. Both types have some advantages over the original studies, as is the more efficient management of large samples, especially when the incidence of the disease under study is low.

Entre los estudios observacionales más empleados están los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles. En los estudios de cohortes, un grupo o cohorte es sometido a una exposición y seguido a lo largo del tiempo para comparar la frecuencia de aparición del efecto respecto a una cohorte no expuesta, que actúa como control<sup>1</sup>. Estos estudios suelen ser de direccionalidad anterógrada, por lo que permiten medir la incidencia de la enfermedad y calcular el riesgo relativo entre los dos grupos.

Por otra parte, en los estudios de casos y controles se parte de dos grupos de población, uno de los cuales presenta el efecto o enfermedad y se compara su exposición a un factor determinado respecto al grupo que actúa como control<sup>2</sup>. Estos estudios suelen ser de direccionalidad retrógrada y, al seleccionar directamente los casos de enfermedad, impiden poder calcular directamente la densidad de incidencia y, por tanto, los riesgos relativos entre los dos grupos, por lo que la medida de asociación típica de los estudios de casos y controles es la *odds ratio* o razón de ventajas.

Cómo citar este artículo: Molina Arias M. Diseños híbridos. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;18:89-93.

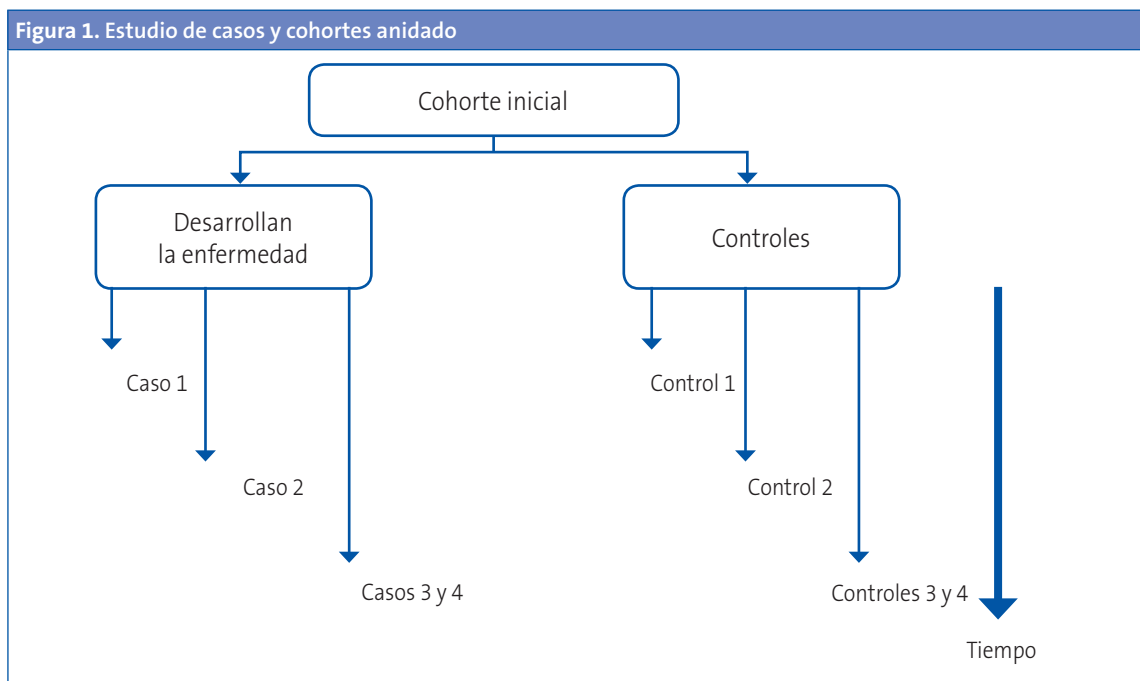
De los dos tipos, los de cohortes son los más sólidos desde el punto de vista metodológico, menos susceptibles a sesgos que los de casos y controles, que tienen problemas por su carácter retrospectivo y por la forma de seleccionar a los participantes según la ausencia o presencia de enfermedad, lo que impide calcular la incidencia y parámetros derivados. El problema, en ocasiones, es que los estudios de cohortes requieren de muchos años de seguimiento, cuando la incidencia de la enfermedad es baja requieren cohortes grandes, lo que lleva aparejado el manejo de un gran volumen de información de covariables de los participantes sanos (pruebas analíticas, genéticas, etc.), con el consiguiente incremento adicional de costes.

Es precisamente para este tipo de situaciones para las que se han ideado unos diseños híbridos entre los estudios de cohortes y de casos y controles<sup>3</sup>, los dos más significativos de los cuales son los estudios de casos y controles anidados en una cohorte y los estudios de cohorte y caso.

En el caso de los estudios de **casos y controles anidados**<sup>4</sup>, se parte de una cohorte inicial amplia, muchas veces disponible de estudios anteriores, con

la que se realiza un diseño sintético de casos y controles para reducir el número de sujetos sobre los que tengamos que manejar covariables (y no manejar las de toda la cohorte). Así, durante el seguimiento de la cohorte, cada sujeto que desarrolla la enfermedad es emparejado con uno o más sujetos de esa cohorte que, en ese momento, no han desarrollado la enfermedad, utilizándose únicamente la información de estos controles y no la del resto de la cohorte (Fig. 1). Estos controles se muestrean entre la población de riesgo en el momento de producirse el caso, siendo conveniente emparejarlos teniendo en cuenta alguna variable que pueda considerarse confusora y variables dependientes del tiempo, como los años incluidos en la cohorte. Hay que comprender que un mismo sujeto puede actuar como control en varias ocasiones y como caso en otras, lo que tendrá que ser tenido en cuenta a la hora del análisis.

En sentido general, un estudio de casos y controles clásico puede considerarse anidado en una cohorte mayor cuyas características son desconocidas para el investigador. Así, la diferencia entre los dos tipos de estudios puede resultar ambigua en ocasiones,



pudiendo utilizarse en ambos los mismos métodos de análisis. La diferencia está en que en los estudios anidados se realiza un muestreo por densidad de incidencia, lo que permite estimar los riesgos absolutos y realizar una equivalencia entre las *odds ratio* y los riesgos relativos, aún en los casos en los que la incidencia de la enfermedad no es muy baja.

Otra diferencia entre los estudios anidados y los de casos y controles clásicos es que los anidados son típicamente anterógrados y la probabilidad de producirse la enfermedad depende de la presencia de las covariables asociadas, mientras que los casos y controles clásicos suelen ser de direccionalidad retrógrada y, en estos casos, es la frecuencia de las distintas covariables lo que depende del estado de enfermedad.

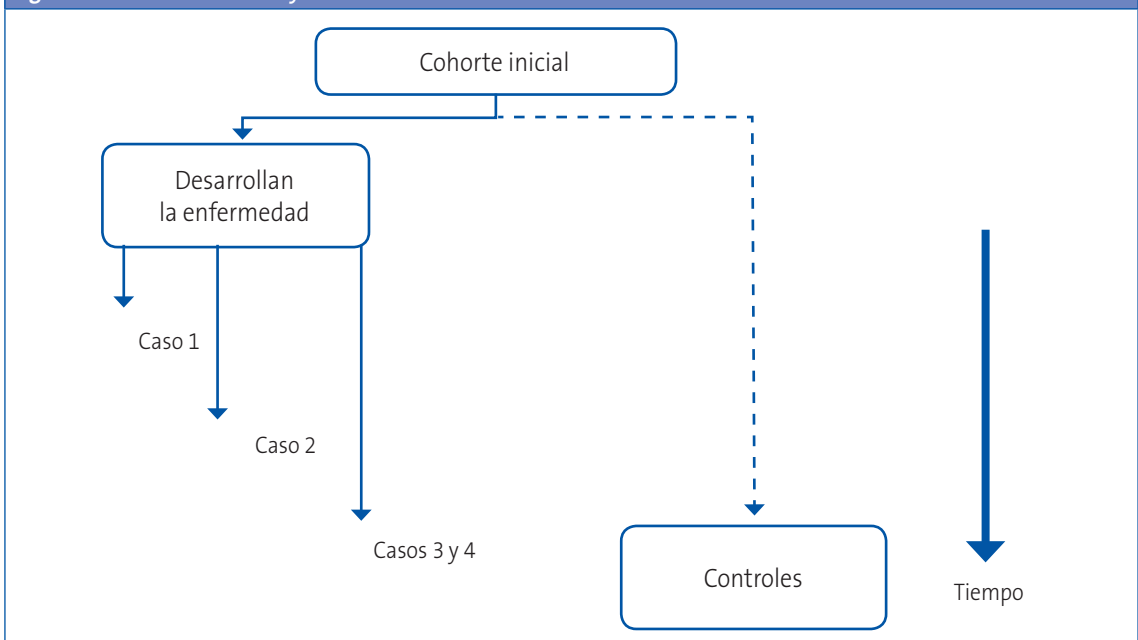
Los estudios anidados en una cohorte comparten con los estudios de cohortes la utilización de un grupo definido que es seguido a lo largo del tiempo (la cohorte). En ambos, la información se recoge al inicio, de forma prospectiva, disminuyéndose así el riesgo de los sesgos de información clásicos de los estudios de casos y controles<sup>2</sup>.

Por otra parte, comparten con los estudios de casos y controles clásicos el plan de muestreo, recojiéndose todos los casos de enfermedad y una muestra representativa de la población de la que proceden los casos con riesgo de presentar la enfermedad.

El segundo tipo de diseño observacional híbrido que vamos a mencionar es el de los **estudios de cohorte y caso**. Al igual que en el caso anterior, se parte de una cohorte inicial amplia de la cual se selecciona una subcohorte que se utiliza como grupo de comparación para todos los casos de enfermedad que aparezcan durante el seguimiento, con independencia de que pertenezcan o no a la subcohorte<sup>3</sup>.

En resumen, se toman todos los casos que aparezcan de la cohorte amplia inicial y se comparan con la muestra de la cohorte seleccionada al inicio (Fig. 2). Al elegir los casos a lo largo del tiempo, es posible estimar personas-tiempo a riesgo, lo que permite estimar la densidad de incidencia en los casos y en los no casos y, a partir de ella, el riesgo relativo. Al igual que en el caso de los estudios anidados, este diseño epidemiológico disminuye el volumen de

Figura 2. Estudio de cohorte y caso



información de sujetos sanos que hay que manejar, a la vez que sigue siendo una forma eficiente para el estudio de enfermedades poco frecuentes<sup>5</sup>. Además, si queremos estudiar varias enfermedades, puede ser más útil conocer la población de referencia al inicio del periodo de riesgo que hacer una selección basada en la incorporación de cada caso, por lo que podríamos optar por este tipo de estudio frente a un estudio de casos y controles anidado.

El problema es que la subcohorte, más pequeña que la cohorte original, tiene una sobrerrepresentación de los casos, por lo que no puede analizarse como un estudio de cohortes tradicional y tiene su metodología específica<sup>6</sup>.

Al igual que los estudios de cohortes clásicos, la misma subcohorte puede ser empleada para el estudio de distintas enfermedades, utilizándose como comparación con varios grupos de casos.

Veamos ahora dos ejemplos de la literatura que aplican estos diseños híbridos.

El primero corresponde a un estudio de casos y controles anidado en una cohorte que tiene como objetivo valorar si los cambios de la alimentación en los dos primeros años de vida influyen en el riesgo de desarrollar una enfermedad celíaca<sup>7</sup>.

Se trata de un estudio internacional multicéntrico. Se realiza tipaje HLA a un total de 424 788 niños, seleccionándose para forma parte de la cohorte global los 48 140 que tienen tipaje de riesgo de enfermedad celíaca. El estudio tiene una duración de 15 años. Se inicia cribado de celiaquía con anticuerpos antitransglutaminasa y, en los positivos, se confirma el diagnóstico mediante biopsia intestinal. Así se seleccionan 147 casos de enfermedad celíaca.

Según son diagnosticados, estos casos se emparejan con uno a tres controles, teniendo en cuenta dos variables que pueden actuar como confusoras (el sexo y el tipaje HLA) y la edad, que puede influir en las técnicas de alimentación y que garantiza que casos y controles tengan un tiempo similar de inclusión en la cohorte. Así, se constituyen 436 parejas

de caso-control con los que se realiza el estudio, evitando el manejo de las pruebas analíticas y genéticas en el resto de la cohorte sana. Los autores llevan a cabo un análisis mediante regresión logística condicionada, llegando a la conclusión de que la cantidad de gluten ingerida durante los dos primeros años de vida aumenta el riesgo de padecer celiaquía en individuos genéticamente predisuestos. La medida de asociación del modelo de regresión es una *odds ratio*, que es de 3,19 (intervalo de confianza del 95% de 1,61 a 6,30) para los homocigotos DR3-DQ2.

El segundo ejemplo es un estudio que valora la relación entre la aparición de defectos en el paladar en el niño y los factores de estilo de vida maternos durante el primer trimestre<sup>8</sup>. Se parte de una cohorte inicial preestablecida con alrededor de 100 000 mujeres gestantes. Los casos fueron las 192 madres que tuvieron hijos con defectos en el paladar durante el periodo de estudio, que fue de seis años. Para actuar como controles se seleccionó una subcohorte inicial de 828 mujeres que se extrajeron aleatoriamente de la cohorte completa. Así, se evitó el tener que acceder y manejar la información de 100 000 participantes con hijos sanos, con el consiguiente ahorro en tiempo y recursos. Los autores consiguen demostrar una asociación entre el uso de tabaco en el primer trimestre y la aparición de defectos en el paladar, con una *odds ratio* de 1,5 (intervalo de confianza del 95% de 1,05 a 2,14).

Como reflexión final, el estudio de casos y controles anidado se parece más al de casos y controles clásico, mientras que el de cohorte y caso es más parecido a un estudio de cohortes. La diferencia fundamental entre los dos es que en el estudio anidado el muestreo de los controles se hace habitualmente por densidad de incidencia y mediante emparejamiento, mientras que en el de cohorte y caso el muestreo se hace desde la población de riesgo al inicio del estudio (es más sencillo que en el anidado, en el que hay que esperar a que se produzcan todos los casos para seleccionar la población de referencia).

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Estudios observacionales (II). Estudios de cohortes. *Evid Pediatr.* 2014;10:14.
2. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Estudios observacionales (III). Estudios de casos y controles. *Evid Pediatr.* 2014;10:33.
3. Delgado Rodríguez M, Sillero M. Revisión: diseños híbridos de estudios de cohortes y de estudios de casos y controles. *Gac Sanit.* 1995;9:42-52.
4. Langholz B. Case-control study, nested. En: Armitage P, Colton T. *Encyclopedia of biostatistics*. Vol. 1. 2.ª edición. Chichester: John Wiley and Sons; 2005. p. 646-55.
5. Estudios de casos y controles. En: Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J (eds.). *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 3.ª edición. Madrid: Elsevier; 2004. p. 76-89.
6. Onland-Moret NC, Van der A DL, Van der Schouw YT, Buschers W, Elias SG, Van Gils GH, *et al.* Analysis of case-cohort data: a comparison of different methods. *J Clin Epidemiol.* 2007;60:350-5.
7. Aronsson CA, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, *et al.* Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 [en prensa].
8. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SJ, Rasmussen K, *et al.* Oral clefts and life style factors – a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epiemiol.* 2007;22:173-81.