

LA INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS¹

Marcia Angell

Esta revista (*The New England Journal of Medicine*) recibe cada vez más estudios epidemiológicos sobre asociaciones de enfermedades con posibles factores de riesgo. Los factores de riesgo en cuestión suelen ser hábitos o tipos de conducta, elementos de la dieta o costumbres que presuntamente pueden cambiarse. Por ello la información a menudo es de gran interés para los medios de comunicación y el público general, así como para los médicos interesados en medicina preventiva.

¿Por qué se hacen tantos estudios de este tipo en la actualidad? Una respuesta es que las enfermedades importantes que afectan hoy día a los estadounidenses son trastornos de tipo cronicodegenerativo que probablemente tienen diversas causas contribuyentes, algunas de ellas relacionadas con costumbres y conductas que ejercen su efecto por largos períodos. Cada causa puede contribuir solo de forma parcial. La obesidad, por ejemplo, es un riesgo comprobado de cardiopatía coronaria, pero es solo uno de varios, ninguno de los cuales puede explicar la incidencia total de la enfermedad (1).

Generalmente es muy difícil estudiar ese tipo de factores de riesgo mediante estudios experimentales (o de intervención). En algunos casos no es práctico y en otros no sería ético. Por ejemplo, no es posible que un investigador exponga a la mitad de los niños de un grupo a plomo, durante 10 años, para comparar 20 años después sus cocientes de inteligencia con los de los niños no expuestos. Por lo tanto, hay que basarse en estudios epidemiológicos (u observacionales), que pueden ser principalmente de dos tipos: estudios de casos y testigos (o casos y controles) y estudios de cohorte. Los estudios de casos y testigos comparan la frecuencia de pasadas exposiciones al factor de riesgo en pacientes que tienen la enfermedad en cuestión (casos) y en un grupo que no la tiene (testigos o controles). En cambio, en los estudios de cohorte se comienza con un grupo en el que nadie tiene la enfermedad en cuestión. Un grupo de personas (cohorte) que se saben expuestas al factor de riesgo es seguido durante un tiempo para comparar la frecuencia con la que aparece la enfermedad en ese grupo y en otro no expuesto al factor de riesgo. Cualquiera de estos estudios puede mostrar que una enfermedad o cualquier otro tipo de resultado es más probable en los que han sufrido determinada exposición. Dichos estudios generalmente no pueden probar que la exposición es la causa de la enfermedad, pero pueden aportar datos de peso a favor de esa hipótesis.

Los estudios epidemiológicos de ambos tipos pueden tener muchos sesgos y por ello plantean problemas importantes de diseño y realización. La interpretación suele ser aun más difícil. La principal dificultad es que es casi imposible encontrar grupos de gente que sean en todo similares excepto en lo referente a la exposición o enfermedad en cuestión. Por lo general, ciertas conductas o exposiciones tienden a darse asociadas a otras. Los fumadores suelen ser consumidores de bebidas

¹ Publicado originalmente en inglés con el título "The interpretation of epidemiologic studies" [editorial], *The New England Journal of Medicine*. 1990;323(12):823-825. Se publica con autorización de *The New England Journal of Medicine*.

alcohólicas más a menudo que los no fumadores. Cuando un estudio epidemiológico muestra un vínculo entre el consumo de cigarrillos y una enfermedad, es preciso determinar si la asociación real es con el tabaco, con el alcohol (que en este caso sería lo que se denomina una variable de confusión) o con la combinación de ambos.

Hay métodos estadísticos para neutralizar las variables de confusión, pero esos métodos no son perfectos y, por supuesto, no tienen ninguna utilidad a menos que se conozcan las posibles variables de confusión y se determine su magnitud. Por ejemplo, los estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre el parto prematuro y la falta de atención sanitaria durante el embarazo, pero pudiera ser que las mujeres que pueden permitirse visitar al especialista durante el embarazo tengan más probabilidades de dar a luz a término por estar mejor alimentadas. De igual manera, podrían imaginarse cualesquiera otras variables de confusión desconocidas que pudieran interferir en la asociación. Algunas, como la educación, son difíciles de delimitar. Además, si una variable de confusión es muy importante en comparación con el factor de riesgo en estudio, puede que los métodos para controlarla no sean eficaces. Si, por ejemplo, algún aspecto de la situación socioeconómica es una variable de confusión importante en el estudio de una asociación débil, será necesario caracterizar la situación socioeconómica de manera muy precisa, e incluso así, puede que no sea posible excluir su efecto del análisis.

Este tipo de consideraciones quedan muy bien ilustradas por el interesante trabajo de Rubin que aparece en este número de la revista (2); se da cuenta de una asociación débil entre tabaquismo pasivo y empeoramiento del estado de salud de niños con fibrosis quística. Una conexión directa es ciertamente verosímil, pero también es posible que factores económicos, que no se controlaron en el estudio, influyeran tanto en la calidad de la atención prestada por los padres a sus hijos como en el hecho de que fumaran o no. Como Rylander indica en su carta al editor (3), los estudios de tabaquismo pasivo son muy difíciles de diseñar y de interpretar.

Entonces, ¿cómo debemos evaluar los estudios epidemiológicos? ¿Cómo decide el equipo editorial de *The New England Journal of Medicine* qué estudios vale la pena publicar?

Cuando un estudio epidemiológico muestra cierta exposición asociada a un resultado, los editores de la revista tienen muy en cuenta el tamaño del efecto. ¿Se incrementa por muchas veces el riesgo debido a la exposición, se dobla o aumenta quizás solo un 20% (un riesgo relativo de 1,2)? Una razón importante para preocuparse por el tamaño del efecto es que variables de confusión desconocidas o impropriadamente controladas pueden producir fácilmente pequeños efectos irreales (o enmascarar los efectos reales) (4). Sin embargo, es muy poco probable que las variables de confusión puedan generar efectos de tamaño considerable.

La cuestión del tamaño de los efectos es muy distinta de la significación estadística de la asociación (generalmente expresada mediante un valor P o un intervalo de confianza). El valor P es una medida de la probabilidad de que el hallazgo sea casual y refleja el tamaño de la muestra estudiada. Si un estudio es suficientemente grande, incluso un pequeño efecto puede tener un valor P bastante bajo, de manera que

resulta estadísticamente significativo (un efecto grande, en un estudio pequeño, puede no serlo). Lo anterior vale también si la asociación es completamente espuria debido a alguna variable de confusión o a un sesgo sistemático en la recogida de datos. En ambos casos puede obtenerse un resultado estadísticamente significativo completamente ilusorio. Esto queda de manifiesto por la frecuencia con la cual efectos pequeños pero estadísticamente significativos son puestos en cuestión por nuevos estudios, un tema que ha sido tratado por Bailar (5).

Además de tener en cuenta el tamaño del efecto encontrado en un estudio epidemiológico, los editores de la revista también valoran si la asociación entre la exposición y el resultado es biológicamente plausible. ¿Es coherente con todo lo demás que sabemos, o son los resultados inexplicables o contradictorios con otros datos? La revista raramente publicará un estudio epidemiológico destinado a encontrar un efecto débil e inverosímil, aunque es posible que esté bien dispuesta a publicar una investigación que detectó un pequeño efecto biológicamente plausible, o un efecto considerable que no lo es.

Cuando un estudio epidemiológico que describe un nuevo factor de riesgo pasa la criba editorial y se publica, ¿cómo deben responder a él los médicos en ejercicio? En principio, no parece que deban aconsejar a sus pacientes un cambio de costumbres basándose tan solo en un estudio, independientemente de lo bien hecho que esté, a no ser que se trate de un riesgo considerable derivado de un mecanismo creíble, y que el cambio de costumbres no sea gravoso. En general conviene esperar hasta que la asociación se confirme por otros estudios, ya que las oportunidades de que haya algún sesgo son muchas y un solo estudio raramente es concluyente.

Incluso cuando un factor de riesgo está bien definido —por ejemplo, colesterol sérico elevado como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular— los clínicos deben tener muy en cuenta lo que la asociación puede suponer para cada paciente como individuo. Si el riesgo es muy pequeño, una persona puede muy razonablemente no querer cambiar sus costumbres, como ha indicado Brett (6). Por ejemplo, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en un plazo de 10 años es 4,9% en varones de edad mediana con colesterolemias de 6,2 mmol/L (240 mg/dl), mientras que solo llega a 1,7% cuando el colesterol está por debajo de 5,2 mmol/L (200 mg/dl) (7). El riesgo diferencial de 3% (que puede ser mucho mayor 10 años después) puede no ser suficiente para inducir a un hombre por lo demás saludable a reducir su colesterol. Incluso factores de riesgo de gran efecto pueden no ser muy importantes para pacientes individuales si la enfermedad en cuestión es rara.

A pesar de sus limitaciones de cara a la orientación de pacientes individuales, las investigaciones epidemiológicas pueden tener grandes repercusiones en la salud pública. Factores de riesgo que apenas tienen importancia individual pueden tenerla en grado considerable cuando el efecto se ve multiplicado al conjunto de la población, especialmente si la enfermedad es común. Por ejemplo, en un ensayo clínico se ha mostrado que el uso de colestiramina para reducir el colesterol sérico en varones de mediana edad que tenían colesterolemias elevadas redujo su riesgo de trastornos coronarios en un plazo de siete años de 8,6 a 7% (8). Tal reducción puede no parecer muy meritoria para un individuo, pero si se extrapola al grupo de uno o dos millones de personas que tienen concentraciones similares de colesterol en los Estados Unidos, podría suponer hasta 32 000 trastornos coronarios eliminados en los primeros siete años. Además, descubrir asociaciones entre exposiciones y enfermedades, incluso cuando el efecto es pequeño, puede ser importante para poner en claro la patogenia de la enfermedad. El conocimiento de la epidemiología del síndrome de inmunodeficiencia adquirida fue crucial para conducir a los investigadores a su causa.

No cabe duda de que los estudios epidemiológicos de factores de riesgo de enfermedad son de interés e importancia crecientes tanto para los individuos como para la salud pública. Sin embargo, es importante recordar los errores comunes al interpretarlos y ser precavido al aconsejar a los pacientes cuando solo se sabe de un estudio o cuando hay datos contradictorios. Esto se refiere especialmente a los informes que muestran asociaciones débiles entre exposiciones y enfermedades. Tanto los investigadores como los profesionales en ejercicio deben evaluar esos estudios más críticamente.

Referencias

1. Dawber TR. The Framingham Study: the epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge, Mass.: Harvard University Press; 1980.
2. Rubin BK. Exposure of children with cystic fibrosis to environmental tobacco smoke. *N Engl J Med.* 1990;323:782–8.
3. Rylander R. Environmental tobacco smoke and lung cancer. *N Engl J Med.* 1990;323:834.
4. Wynder EL. Workshop on guidelines to the epidemiology of weak associations: introduction. *Prev Med.* 1987;16:139–1.
5. Bailar JC III. When research results are in conflict. *N Engl J Med.* 1985;313:1080–1.
6. Brett AS. Treating hypercholesterolemia: how should practicing physicians interpret the published data for patients? *N Engl J Med.* 1989;321:676–80.
7. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardio-vascular disease. *N Engl J Med.* 1990;322:1700–7.
8. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. 1, Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251:351–64.