

Grupo 6 — Aplicación de estudios epidemiológicos en ENT

Hasta aquí sabemos qué medir y vigilar. Este bloque muestra **cómo se generó el conocimiento** que sustenta todo lo anterior. Las grandes verdades de la epidemiología de las ENT —que el tabaco causa cáncer de pulmón, que la presión alta y el colesterol predicen el infarto— vinieron de **estudios observacionales** hechos a mediados del siglo XX. Revisaremos dos clásicos: **Framingham** (cohorte) y los estudios de **tabaco y cáncer** (cohorte de Doll y Hill; casos y controles de Wynder y Graham), y aprenderemos a **elegir el diseño** según la pregunta, reconociendo sus límites en las ENT.

Objetivos de aprendizaje

Al terminar este bloque el estudiante podrá: **(1)** describir el estudio de Framingham como cohorte prospectiva y su aporte al concepto de «factor de riesgo»; **(2)** contrastar los diseños de cohorte y de casos y controles con los estudios de tabaco; **(3)** seleccionar el diseño adecuado según la pregunta, la frecuencia de la enfermedad y de la exposición; y **(4)** reconocer las limitaciones de cada diseño aplicado a las ENT.

1. Framingham: la cohorte que inventó el «factor de riesgo»

En **1948**, ante una epidemia de enfermedad cardiovascular cuyas causas se desconocían, el **Framingham Heart Study (FHS)** reclutó a **5 209 hombres y mujeres** de 30 a 62 años, **sin enfermedad cardiovascular**, en la localidad de Framingham (Massachusetts). Los siguió cada dos años con historia clínica, examen físico y laboratorio. Es el prototipo de **cohorte prospectiva**: parte de personas sanas, mide sus exposiciones y observa **quiénes desarrollan la enfermedad** con el tiempo.

Sus hallazgos cambiaron la medicina: identificó como factores de riesgo mayores la **presión arterial alta**, el **colesterol elevado**, el **tabaco**, la **obesidad**, la **diabetes** y la **inactividad física**, y popularizó el propio término «**factor de riesgo cardiovascular**» (1961). De él derivó el **Framingham Risk Score**, aún en uso, que combina edad, sexo, colesterol total y HDL, diabetes, tabaco y presión sistólica para estimar el riesgo a 10 años. El estudio continúa hoy con la segunda y tercera generación de participantes.

Clave de examen

Framingham ejemplifica la fortaleza de la **cohorte**: como la exposición se mide **antes** de que aparezca la enfermedad, establece la **secuencia temporal** (la causa precede al efecto) y permite calcular **incidencia** y **riesgo relativo (RR)**. Es el diseño observacional más cercano a demostrar causalidad, pero es **caro y lento**.

2. Tabaco y cáncer de pulmón: dos diseños, una verdad

A mediados del siglo XX, el cáncer de pulmón aumentaba de forma alarmante, pero el consenso atribuía la causa a la contaminación industrial. En **1950**, dos equipos publicaron, casi a la vez, sendos **estudios de casos y controles** que implicaron al tabaco; luego, una **cohorte** confirmó la causalidad. Es el mejor ejemplo de cómo distintos diseños se complementan.

Tabla 1. Los estudios clásicos de tabaco y cáncer de pulmón

Estudio	Diseño	Cómo funcionó	Aporte
Wynder y Graham (EE. UU., 1950)	Casos y controles	Comparó el antecedente de tabaquismo en 684 pacientes con cáncer de pulmón frente a controles	Solo 1,3 % de los casos eran no fumadores; primer gran indicio de asociación
Doll y Hill (Reino Unido, 1950)	Casos y controles	Comparó hábitos de fumar entre ~649 pacientes con cáncer y controles hospitalarios	Asociación fuerte y gradiente dosis-respuesta
British Doctors Study (Doll y Hill, 1951–2001)	Cohorte prospectiva	Siguió por décadas a ~40 000 médicos británicos según su hábito de fumar	Confirmó causalidad: dosis-respuesta y temporalidad; tabaco y cáncer, EPOC y ECV

El seguimiento a 50 años (Doll et al., 2004) mostró que fumar acorta la vida ~10 años y que dejar de fumar revierte buena parte del riesgo.

Trampa frecuente

Un error frecuente es decir que «el estudio de casos y controles demostró que el tabaco *causa* cáncer». Por sí solo, un **casos y controles** muestra **asociación** (odds ratio), no causalidad: es retrospectivo y vulnerable al **sesgo de recuerdo**. La causalidad se afianzó con la **cohorte prospectiva** (temporalidad clara, dosis-respuesta) y los criterios de Bradford Hill (1965).

3. Elegir el diseño según la pregunta

No hay un diseño «mejor»: hay un diseño **adecuado para cada pregunta**. La elección depende de qué tan frecuente es la enfermedad, qué tan frecuente es la exposición, el tiempo y el presupuesto disponibles, y de qué medida de asociación se necesita.

Tabla 2. Cómo elegir el diseño observacional

Diseño	Punto de partida	Mejor para...	Medida
Transversal	Una «foto» en el tiempo	Estimar prevalencia; generar hipótesis; vigilancia (ENDES, STEPS)	Prevalencia; razón de prevalencias
Casos y controles	La enfermedad (mira hacia atrás)	Enfermedades raras o de latencia larga; explorar varias exposiciones	Odds ratio (OR)
Cohorte	La exposición (mira hacia adelante)	Exposiciones raras; medir incidencia; establecer temporalidad	Incidencia; riesgo relativo (RR)

Clave de examen

Regla práctica: enfermedad **rara** → **casos y controles** (parto de los pocos casos que existen). Exposición **rara** → **cohorte** (selecciono expuestos a propósito). El **OR** aproxima al **RR** solo cuando la enfermedad es poco frecuente (<10 %). La cohorte mide incidencia; el casos y controles, no.

4. Limitaciones de los diseños aplicados a las ENT

Las ENT plantean retos particulares por su **latencia larga** y su **causa multifactorial**:

- **Latencia prolongada:** entre la exposición (p. ej. fumar a los 20) y el desenlace (cáncer a los 60) pasan décadas; las cohortes deben ser muy largas y costosas, y hay mucha pérdida de seguimiento.
- **Multicausalidad y confusión:** ninguna ENT tiene «una» causa; conviven muchos factores que se entrelazan (confusión), lo que obliga a ajustar el análisis.

- **Sesgos:** recuerdo y selección en casos y controles; pérdida de seguimiento y cambio de exposición en cohortes (la gente deja de fumar a mitad del estudio).
- **Causalidad reversa:** en los estudios transversales no se sabe qué vino primero (¿la inactividad causó obesidad o la obesidad redujo la actividad?).
- **Validez externa:** Framingham se basó en una población mayormente blanca; extrapolar sus puntajes a otras poblaciones (p. ej. peruana) requiere cautela y recalibración.

Trampa frecuente

La **asociación no es causalidad**. Para inferir causa, un solo estudio no basta: se usan los **criterios de Bradford Hill** (fuerza, consistencia, temporalidad, gradiente dosis-respuesta, plausibilidad, etc.). Y cuidado con la **confusión**: una tercera variable puede crear una asociación falsa entre exposición y enfermedad.

5. Caso para análisis

Caso clínico-poblacional

Un equipo peruano quiere investigar si el consumo de cierto alimento ultraprocesado se asocia con cáncer gástrico (el cáncer con más muertes en el país). El cáncer gástrico es relativamente **poco frecuente** en la población general y tiene **latencia larga**; el equipo dispone de **poco presupuesto y poco tiempo**.

Para discutir: ¿Qué diseño elegirías y por qué? ¿Casos y controles, cohorte o transversal? ¿Qué medida de asociación obtendrías (OR o RR)? ¿Qué sesgos debes anticipar (recuerdo del consumo pasado, selección de controles)? ¿Cómo controlarías la confusión por *H. pylori*, tabaco y nivel socioeconómico?

Síntesis del bloque

En una frase: el conocimiento sobre las ENT nació de estudios observacionales —la cohorte de Framingham y los estudios de tabaco de Doll y Hill y de Wynder y Graham—; elegir bien entre cohorte, casos y controles o transversal depende de la pregunta y de la frecuencia de la enfermedad y la exposición, recordando siempre que asociación no es causalidad.

Preguntas de retroalimentación y debate

Usa estas preguntas para profundizar, buscar fuentes adicionales y debatir en grupo. No tienen una única respuesta correcta: argumenta con datos.

1. Wynder y Graham, y Doll y Hill, empezaron con casos y controles antes de la cohorte. ¿Por qué tiene sentido esa secuencia (primero generar la hipótesis barata y rápida, luego confirmarla)? ¿Habría sido viable empezar directamente con una cohorte de 40 años?
2. Framingham popularizó el «factor de riesgo» y un puntaje de riesgo aún usado, pero su población era mayormente blanca y estadounidense. ¿Qué problemas de validez externa tiene aplicar el Framingham Risk Score a un paciente andino? Busca si existe un puntaje calibrado para América Latina.
3. El odds ratio aproxima al riesgo relativo solo si la enfermedad es rara. ¿Qué pasa con esa aproximación en una ENT frecuente como la hipertensión? ¿Por qué entonces seguimos usando OR en muchos estudios?

4. Durante el British Doctors Study, muchos médicos dejaron de fumar (en parte por los propios hallazgos). ¿Cómo afecta este cambio de exposición a una cohorte larga? ¿Es una limitación o, paradójicamente, una oportunidad para estudiar el efecto de dejar de fumar?
5. La asociación no prueba causalidad. Elige uno de los criterios de Bradford Hill (temporalidad, gradiente dosis-respuesta, plausibilidad) y muestra cómo se cumplió en el caso del tabaco y el cáncer de pulmón. ¿Cuál te parece el más convincente?
6. Si tuvieras que estudiar hoy una exposición nueva y rara (p. ej. una ocupación inusual) frente a una ENT, ¿qué diseño usarías? ¿Y si la enfermedad fuera la rara en vez de la exposición? Justifica con la lógica de la Tabla 2.

Actividad sugerida

Reto de búsqueda: elige una asociación de interés en ENT (p. ej. sedentarismo y diabetes, sal y presión arterial). Diseña en media página un estudio para investigarla: especifica el **diseño**, la **población**, la **medida de asociación** esperada (OR o RR) y **dos sesgos** que debas controlar. Trae la propuesta para debatir.

Fuentes principales del bloque

- Framingham Heart Study — Cohort profile e historia (NHLBI / Boston University); cohorte original 1948.
- Mahmood SS et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*, 2014.
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung (1950); The Mortality of British Doctors (British Doctors Study, 1951–2001).
- Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 2004.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. *JAMA*, 1950 (casos y controles).
- Bradford Hill AB. The environment and disease: association or causation? (criterios de causalidad, 1965).
- CDC. Principles of Epidemiology in Public Health Practice — selección de diseño según la pregunta epidemiológica.
- Rothman, Greenland, Lash. *Modern Epidemiology* — diseño de estudios, sesgos, confusión e inferencia causal.

Nota: los detalles numéricos de los estudios históricos varían ligeramente entre publicaciones (p. ej. el número exacto de casos y controles); cita la fuente primaria al usarlos.