

## **Diseño de Estudios Epidemiológicos. II. El Estudio de Casos y Controles: Del Efecto a la Causa.**

Denica Cruz-Loustaunau\*  
Gerardo Álvarez-Hernández\*\*

### **RESUMEN**

Los estudios epidemiológicos son clasificados, con base en la posición del investigador, en observacionales y experimentales. La selección de un diseño de estudio apropiado para resolver las interrogantes que se han propuesto respecto a un problema, es crucial al momento de diseñar un protocolo de investigación. Los estudios de casos y controles, clasificados como estudios observacionales y analíticos, parten de la causa hacia el efecto y mediante la comparación de sujetos que son seleccionados con base en la presencia o ausencia de una condición particular, se evidencia la asociación entre una enfermedad y la exposición a un factor que se considera causal de este evento. Son aparentemente sencillos de dirigir, sin embargo si los sujetos que conforman el grupo control no son seleccionados adecuadamente, se corre el riesgo de introducir diferentes sesgos en el estudio y generar conclusiones inadecuadas.

Mediante esta metodología es posible establecer asociación mediante el cálculo de una razón de momios (RM). Esta metodología nos permite identificar factores que previenen o facilitan la aparición de un evento asociado a la salud, por lo tanto la información derivada de este tipo de estudio puede ser útil en la toma de decisiones a nivel individual y poblacional.

**Palabras Clave:** Diseños de investigación epidemiológica, estudio de casos y controles, sesgos, factor de riesgo.

### **ABSTRACT**

Epidemiological studies are classified as observational or experimental, based on exposure assignment done by the researcher. Appropriate selection of study design to elucidate questions that have been proposed on a problem, is crucial when designing a research. Case-control studies are analytical and observational studies departing from the effect and retrospectively identifying exposures. They are apparently easy to design and conduct, however if the subjects that make up the control group are not properly selected, there is a risk for different biases, which in turn may cause spurious conclusions.

By using this design is possible to establish association between an exposure and a health outcome through the estimation of *Odds Ratio (OR)*. Case-control design allows us to identify factors that prevent or facilitate a health-related event, therefore the information derived of this design can be helpful in making a decision at the individual and at the population level.

**Key Words:** Case-control study, bias, risk factor.

\* Residente de Epidemiología, Hospital Civil de Guadalajara, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

\*\* Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Sonora, México.

Correspondencia: Gerardo Álvarez Hernández galvarez@guayacan.uson.mx Blvd. Luis D. Colosio S/N, Col. Centro. Hermosillo, Sonora. C.P. 83000.

## INTRODUCCIÓN

La investigación epidemiológica, se emprende con el objetivo de caracterizar la realidad de un proceso o evento, o para intentar explicar por qué dicha realidad es como es.

Según el estado actual de los conocimientos respecto a un problema, pueden formularse diversas preguntas que para ser respondidas exigen la utilización de diferentes diseños de investigación. Los estudios epidemiológicos han sido clasificados a lo largo del tiempo de acuerdo a diferentes criterios, sin embargo existe un consenso respecto a clasificarlos en observacionales y experimentales. En los primeros, el investigador se limita a observar cómo es la relación de las variables que intervienen en el evento que ha decidido estudiar; en los experimentales, el investigador interviene con el propósito de asignar las exposiciones y controlar las condiciones en las que se lleva a cabo la investigación.

La decisión respecto a qué diseño de estudio nos ayuda a responder con precisión la interrogante científica del problema que se pretende abordar parece una tarea sencilla, sin embargo, puede constituir la principal limitante al momento de diseñar un protocolo de investigación médica, especialmente en escenarios clínicos. Por este motivo, es que una revisión de las características de los principales diseños de investigación es indispensable para tomar una decisión adecuada. Con base en esta necesidad es que en esta ocasión se abordarán los aspectos esenciales de un estudio de casos y controles.

### El estudio de casos y controles: características generales.

El uso y comprensión de los estudios de casos y controles es uno de los avances metodológicos más importantes de la epidemiología moderna, algunos autores describen al estudio de casos y controles como una versión más eficiente del estudio de cohorte. Su aplicación empírica data del siglo XIX cuando John Snow, mediante una investigación realizada para determinar las causas de una epidemia de cólera, comparó personas con y sin la enfermedad respecto al área geográfica donde residían y la fuente de agua potable que utilizaban<sup>1</sup>. Formalmente, fue hasta los años 50 del siglo XX cuando se establecieron las bases metodológicas y estadísticas para su aplicación y análisis mediante los trabajos de Cornfield y Mantel y Haenszel<sup>2</sup>. Posteriormente en los años 70 del mismo siglo XX, Miettinen definió las bases teóricas que establecieron su relación con la metodología de los estudios de cohorte.

En general, en la práctica médica los estudios de casos y controles son estudios observacionales analíticos que se utilizan para evidenciar la relación entre una enfermedad y la exposición a un factor que se considera causal de ese evento, por ejemplo, son clásicos los estudios

que mostraron la asociación entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de cáncer de pulmón<sup>3</sup> o la exposición al asbesto y la incidencia de mesoteliomas, así como el nexo entre cáncer de vagina en mujeres jóvenes y el consumo de hormonales<sup>4</sup> o la ocurrencia de cáncer y su relación con asbestos, radiación o endulzantes artificiales. Tales antecedentes permiten inferir que la información resultante de este tipo de estudio puede ser bien utilizada para la toma de decisiones tanto en salud pública como en el paciente individual y para el avance en el conocimiento médico, pues este diseño provee un método que permite investigar factores que pueden prevenir o favorecer la aparición de una enfermedad.

Los estudios de casos y controles son exclusivamente retrospectivos, es decir parten de la causa (enfermedad) hacia el efecto (exposición), seleccionando individuos con alguna condición particular o enfermedad (casos) para ser comparados con un grupo de individuos en quienes esta condición o enfermedad se encuentra ausente (controles)<sup>5</sup>. En ambos grupos se realiza la medición de exposiciones que se consideran relevantes para el desarrollo de la condición o enfermedad bajo estudio, esta comparación tiene el objetivo de identificar factores que difieran entre estos dos grupos y que puedan explicar la ocurrencia de la enfermedad en esta población<sup>6</sup>.

Por ejemplo, para estudiar la asociación entre el cáncer de pulmón y el tabaquismo se seleccionaron personas con diagnóstico de cáncer de pulmón para el grupo de los casos y personas sin cáncer para el grupo de controles. Posteriormente el investigador busca la exposición de manera retrospectiva buscando el antecedente de tabaquismo tanto en los casos como en los controles y realiza una comparación de la frecuencia de exposición entre ambos grupos para finalmente calcular medidas de asociación. Si la exposición y el resultado están asociados, la historia de exposición será más alta en los casos que en los controles. Por lo tanto, el grupo control provee información respecto a la frecuencia de exposición en individuos libres de la enfermedad, es por esto que se vuelve indispensable su existencia y la cuidadosa selección de los sujetos que se incluyan en este grupo.

En comparación con otros tipos de estudio, los estudios de casos y controles pueden generar hallazgos importantes en un tiempo relativamente corto y con pocos recursos<sup>7</sup>. Esta aparente facilidad en su diseño y ejecución lo vuelve “atractivo” de realizar para los que incursionan en el campo de la investigación, sin embargo este tipo de estudio tiende a ser más<sup>8</sup> susceptible a sesgos en comparación con otros diseños de estudios analíticos lo que puede conducir al establecimiento de asociaciones erróneas y por lo tanto, las decisiones que se tomen para la práctica clínica y sanitaria serán inadecuadas.

Una característica distintiva de los estudios de

casos y controles es que sólo es posible realizar el cálculo de pseudotasas, también conocidas como *momios*, que expresan la frecuencia relativa de la exposición o condición en estudio entre los casos y los controles. El cociente de estas pseudotasas de exposición se conoce como razón de momios (RM) u *Odds Ratio* (OR), que bajo ciertas situaciones, puede ser utilizado como un estimador aproximado de la razón de tasas de incidencia o riesgo relativo, que de manera tradicional deriva de los estudios de cohorte.<sup>8</sup>

### **Cómo iniciar un estudio de casos y controles<sup>6,9</sup>:**

- 1.- Elaborar la pregunta de investigación.
- 2.- Formular una hipótesis y decidir qué variables serán medidas y cómo.
- 3.- Elaborar cuidadosamente una definición de las características del grupo de estudio (casos) y de las características del grupo de comparación (controles). Una apropiada definición de los casos y una adecuada selección de controles son cruciales al momento de diseñar y conducir un estudio de casos y controles, esto determinará la validez y reproductibilidad del estudio.
- 4.- Definir las fuentes de las cuales se seleccionarán los casos y los controles.
- 5.- Seleccionar variables que tienen relación directa con la variable dependiente, no incluir variables que no orientan a ningún resultado.
- 6.- Seleccionar un instrumento de medición y medir la exposición a las variables que fueron previamente definidas para ambos grupos, por igual.
- 7.- Siempre es recomendable realizar una prueba piloto, un plan de trabajo de campo y un plan de análisis previo al inicio del estudio.

### **Definición de los casos.**

La definición de los casos es uno de los primeros pasos al diseñar un estudio de casos y controles. Esta debe establecerse de tal modo que no existan ambigüedades o interpretaciones erróneas sobre la definición de las características que deben tener los sujetos incluidos como tales<sup>10</sup>. Que el grupo de casos sea homogéneo aumenta la probabilidad de encontrar asociaciones significativas.

Un paso esencial es que en los casos se establezca de manera confiable la presencia de la enfermedad o el evento bajo estudio, pues si se utilizan métodos de poca validez para definir a los casos, es posible incluir casos espurios y por lo tanto disminuir la probabilidad de encontrar diferencias entre ambos grupos. Otra recomendación en la selección de los casos es fijar las circunstancias en las cuales un caso no será incluido en el estudio, por ejemplo cuando un sujeto esté en una etapa

terminal de la enfermedad o que por su situación no pueda responder algunas preguntas del instrumento de medición. Una vez identificada la fuente de donde procederán los casos y la proporción de éstos, el investigador puede incluir a todos en el estudio o al igual que los controles, seleccionar aleatoriamente de la población de casos, una muestra de ellos.

Del mismo modo en que se definen las características de los casos, debe establecerse la fuente de donde serán extraídos. El investigador puede obtener casos de un hospital o clínica, de un registro de nacimientos o defunciones, casos identificados desde una cohorte o mediante una intervención masiva de tamizaje.

### **¿Casos incidentes o prevalentes?**

Un aspecto que se debe tomar en cuenta al momento de diseñar un estudio de casos y controles es determinar si se elegirán casos incidentes o prevalentes. Los casos incidentes son todos los casos nuevos que aparecen en una población en un periodo de tiempo específico. Los casos prevalentes son todos los casos existentes, nuevos y anteriores, en una población en un periodo de tiempo determinado.

Cuando los casos seleccionados son incidentes y la exposición es de larga duración, la razón de momios es un estimador adecuado del riesgo relativo. Seleccionar casos incidentes tiene algunas ventajas, entre ellas, es menos probable que ocurra sesgo de memoria, la supervivencia no es condicionada por el efecto de los factores de riesgo y se disminuye la probabilidad de que el efecto observado sea resultado del estatus de enfermedad y no de la exposición<sup>10</sup>. Una potencial desventaja es que haya una subestimación del evento si se eligen únicamente a los casos más severos, que son los que usualmente solicitan atención médica<sup>11</sup>.

Por otro lado, los casos prevalentes se seleccionan cuando no se dispone de casos nuevos debido a que la enfermedad de interés es rara o tiene alta letalidad. Generalmente suele disponerse de un mayor número de casos prevalentes (pacientes ya diagnosticados) lo que representaría una ventaja en comparación con los casos incidentes. No obstante, es necesario considerar que si se eligen casos prevalentes es posible sobre-representar casos de larga duración, pues enfermos que murieron o curaron rápidamente no serían incluidos.

En general es preferible utilizar casos incidentes ya que cualquier factor de riesgo que se pueda identificar en un estudio en el que se utilizan casos prevalentes puede estar relacionado con la supervivencia de la enfermedad más que con el desarrollo de la misma. Por ejemplo, si realizamos un estudio de una enfermedad que tiene alta letalidad utilizando casos prevalentes, es probable que los

sujetos incluidos sean sobrevivientes a largo plazo y cualquier factor de riesgo identificado con este grupo probablemente no esté relacionado con la enfermedad en estudio si no sea efecto de la supervivencia<sup>10</sup>.

Es conveniente subrayar que para algunas enfermedades crónicas no transmisibles el término “incidente” es un concepto artificial, ya que no se puede establecer claramente el inicio de la enfermedad (p ej. neoplasias) y por lo tanto es complicada la distinción entre prevalente e incidente. No hay una solución sencilla ante la interrogante de cuál es la mejor fuente de casos, sin embargo mediante el análisis de las características del evento de interés y cuál es el objetivo planteado, se podrá esclarecer la toma de esta decisión.

### Selección de los controles.

Es quizás, la parte más complicada de este diseño pues un grupo control seleccionado con poca o nula rigurosidad, puede provocar errores graves en las conclusiones del estudio. Un asunto fundamental que debe considerarse cuidadosamente es que los controles tienen el propósito de proporcionar una estimación de la tasa de exposición que se esperaría ocurriera en los casos si no hubiera asociación entre la enfermedad de interés y la exposición<sup>6</sup>. Es decir, los controles deben estar libres de la enfermedad de interés y ser seleccionados sin sesgo, de aquellos individuos que hubieran sido clasificados como casos si hubieran tenido la enfermedad en estudio<sup>5,12</sup>.

Los procedimientos para la selección de los controles quedarán definidos en la medida que se establezcan claramente los criterios de selección de los casos, así como de la población de donde estos se originan. En este sentido, la misma población fuente (en el mismo periodo de tiempo y en la misma área geográfica) que dio origen a los casos es la mejor opción para seleccionar controles<sup>11</sup>. En un estudio de casos y controles, es indispensable una selección apropiada del grupo control ya que todas las conclusiones resultantes del estudio serán basadas en las comparaciones realizadas entre estos dos grupos<sup>13</sup>.

Es fundamental que los controles no sólo estén libres del evento de interés sino que sean semejantes en la historia de exposición durante el periodo de tiempo en riesgo. Es decir, los controles deben ser comparables a los casos en el sentido de que ambos grupos habrían estado en igual riesgo de exposición si la enfermedad y la exposición no estuvieran asociados<sup>6</sup>. Existen varios tipos de controles, dependiendo de la fuente de origen, como los controles poblacionales, hospitalarios, del vecindario, amigos o familiares. Cada uno de ellos tiene sus ventajas y limitaciones. Los vecinos o amigos del caso utilizados como controles, son un grupo apropiado siempre y cuando

cumplan con la premisa de que en caso de presentar el evento bajo estudio serían incluidos como caso, de lo contrario no es recomendable incluirlos como controles. La utilización de controles hospitalarios conlleva una serie de complicaciones, ya que pueden no pertenecer a la misma población que los casos y tener una exposición distinta al factor de riesgo estudiado asociada al motivo por el que acuden al hospital<sup>13</sup>.

Generalmente, el grupo control más apropiado es aquel en donde: (a) los sujetos seleccionados están libres del evento bajo estudio; (b) pertenecen a la misma población que los individuos seleccionados como casos; (c) se encuentran en riesgo de desarrollar el evento bajo estudio; y (d) si el individuo llegara a presentar el evento bajo estudio podría ser elegible como casos<sup>14</sup>. Por ello, a medida que las características de los casos sean adecuadamente definidas, se establecerán los criterios de selección para el grupo control.

Cuando el investigador identifica un potencial grupo control, debe tomar en cuenta todos los posibles sesgos que pueden ocurrir al elegirlo, esta es una de las tareas más difíciles al momento de seleccionar un grupo control. Suponga que se quiere realizar un estudio de casos y controles para examinar la asociación entre el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el cáncer de colon en pacientes atendidos en un Hospital Universitario. Se pretende entonces, medir la exposición a AINEs en pacientes con cáncer de colon (casos) y en pacientes que no tienen este diagnóstico (controles). El estudio estaría sesgado si los pacientes seleccionados para el grupo control, son pacientes que son atendidos en el servicio de reumatología del hospital, ya que los pacientes con diagnósticos reumatológicos tienen un mayor consumo AINEs que la población general de la cual salieron los casos. Por lo tanto, al momento de estimar la asociación mediante la razón de momios, el hecho de que en el grupo control haya una mayor proporción de uso de AINEs puede darnos una medición de riesgo espuria. Por otro lado, si en los controles se incluyen pacientes que provienen del servicio de gastroenterología a los cuales por su diagnóstico de úlcera gástrica se les prohíbe el uso de AINEs, en el grupo control tendríamos un muy bajo uso de este medicamento y por lo tanto el riesgo obtenido asociado al uso de los mismos será elevado, pero sesgado y falso<sup>5</sup>.

Para reducir esos sesgos de selección es necesario plantear cuidadosamente los criterios de selección. Los lectores de estudios de casos y controles no aceptarán los resultados como verdaderos hasta evaluar la manera en la que fue seleccionado el grupo control, esto debe detallarse en el apartado de material y métodos. Se debe explicitar la forma en la que los controles fueron seleccionados y demostrar que son representativos y homogéneos con la población de casos, independientemente de la exposición.

Este punto puede tomar tiempo y bastante esfuerzo pero es crucial al momento de conducir un estudio de casos y controles, por lo tanto se podrían realizar algunas recomendaciones al momento de seleccionar el grupo control<sup>6</sup>:

1.- Los controles deben ser seleccionados de la misma población fuente de la cual proceden los casos. Es decir, si el control desarrollara la enfermedad o evento de estudio que se está abordando, el sujeto formaría parte del grupo de casos.

2.- Los controles deben ser seleccionados independientemente de su condición de exposición (expuesto/no expuesto), para garantizar la representatividad de la población fuente. Sin embargo, deben establecerse adecuadamente los criterios de selección para evitar un sesgo de selección y comprometer la validez interna de la investigación.

3.- Elaborar criterios de selección específicos al momento de seleccionar los casos, lo que redundaría en un mejor control de potenciales factores de confusión. Así, los controles deben ser similares a los casos en variables que puedan ser factores de riesgo para la presencia del evento de interés. Métodos de control de variables confusoras en el diseño incluyen a la restricción y al pareamiento. En el diseño de casos y controles el pareamiento, produce que se "emparejan" los casos con los controles, por ejemplo adicional a su condición de exposición, el sujeto debe pertenecer mismo grupo de edad o del mismo género, de modo que si hubiera diferencias en el resultado, esas serían explicadas por la exposición y no por una o varias, variables extrañas.

4.- Las mediciones de todas las variables abordadas en el estudio, deben ser realizadas en ambos grupos. Todos los procedimientos que se realicen para medir exposición, factores de confusión y cualquier otra medición deben ser realizados y analizados por igual tanto en el grupo de casos como en el grupo de controles.

Las fuentes de las cuales podemos obtener a los controles son diversas, por ejemplo es posible seleccionar controles de la misma base poblacional de la cual surgieron los casos, por lo que se denomina estudio de casos y controles de base poblacional. Este tipo de selección de controles tiene algunas ventajas y desventajas, por ejemplo, podemos seleccionar una muestra representativa de controles y de esa manera extrapolar nuestros resultados a una población completa. Por otro lado, los controles poblacionales no son adecuados cuando los casos no son identificados adecuadamente en la población o cuando el número de controles necesario no puede ser alcanzado (por ej. durante las vacaciones)<sup>15</sup>. Es posible también que los controles poblacionales se encuentren menos motivados de participar en una investigación en comparación con controles de un hospital o unidad de salud.

Los controles del vecindario se pueden utilizar cuando se desea emparejar cada caso con características particulares que se asume existen en esa ubicación. Eligiendo controles vecindarios se puede incurrir en un sesgo de selección ya que no se puede asegurar que representen a la población de donde surgieron los casos. Otra forma de seleccionar controles es mediante la realización aleatoria de llamadas telefónicas usando algún registro formal del padrón telefónico. Aunque es atractiva por la sencillez del procedimiento, esta estrategia no incluirá a sujetos que no cuentan con teléfono o una sola línea telefónica puede ser usada por más de una persona, se niegan a participar o algunos grupos de edad no son fáciles de localizar a través de llamadas telefónicas.

Los controles hospitalarios son los más empleados en este diseño ya que su selección suele ser sencilla si el hospital tiene una amplia cobertura poblacional, es de relativo bajo costo, rápida y fácil ubicación para realizar una entrevista; además, habrá información disponible para ser comparada con los casos, las personas estarán motivadas para participar y los comportamientos de salud pueden ser comparables. No obstante, las desventajas también son notables, por ejemplo, la principal limitación es que puede existir una relación entre la exposición y el motivo por el cual el paciente acude por atención, en este tipo de controles no se puede asegurar que la exposición no se relaciona con la enfermedad que motiva acudir al hospital. La mejor manera de evitar este obstáculo es excluyendo como controles aquellos sujetos cuyo diagnóstico de ingreso esté relacionado con la exposición que será medida<sup>6</sup>.

Por ejemplo, en un estudio de casos y controles hospitalarios que estudia la anticoncepción y su relación con el lupus eritematoso sistémico, los controles admitidos por el servicio de ginecología y obstetricia fueron excluidas del estudio. La razón para excluir estos casos es que las mujeres que reciben atención ginecoobstétrica en un hospital especializado pueden tener antecedentes ginecoobstétricos diferentes al resto de las mujeres de la comunidad. Distintos estudios sugieren que los controles hospitalarios no representan al grupo de estudio, pues es probable que por el hecho de padecer una enfermedad, estos sujetos difieran de los individuos sanos en distintas exposiciones que tienen relación con el proceso de enfermar: como el peso, el hábito de fumar o los antecedentes personales patológicos, factores que modifican la probabilidad de hospitalización<sup>16</sup>.

### **¿Cuántos controles por caso?**

De manera general, en un estudio de casos y controles podemos encontrarnos con diferencias en el número de casos y controles incluidos en el estudio.



Usualmente, tales diferencias son establecidas previamente por el investigador con el propósito de identificar diferencias significativas entre los grupos, si es que existieran. En un estudio de casos y controles no pareado, si los costos de selección son similares para casos y controles tener un número similar en ambos grupos vuelve al estudio más eficiente. En otras ocasiones el número de casos es pequeño y no es posible aumentarlo, por ejemplo, en padecimientos de muy baja prevalencia, en esta situación si se seleccionara un número similar de controles sería poco probable que se encontraran asociaciones significativas, pues el poder estadístico del diseño no sería el apropiado. En escenarios como el planteado, sería conveniente seleccionar hasta 4 controles por caso, pero no más, ya que seleccionando más de 4 controles no incrementa la potencia estadística del estudio y si aumenta el tiempo y costos del estudio<sup>16</sup>.

### Pareamiento.

El pareamiento es una estrategia de selección de controles que tiene como propósito que éstos sujetos sean tan semejantes como sea posible a los casos respecto a la distribución de variables que potencialmente pueden tener un efecto confusor en la relación entre la exposición y el resultado. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles que aborda la endometriosis, se decidió realizar un pareamiento por edad ya que la endometriosis está relacionada con la edad, pero a su vez ésta se relaciona con muchas otras exposiciones y enfermedades por lo tanto, la edad se convierte en un factor confusor y la solución es realizar un pareamiento basado en esta variable<sup>14</sup>. En adición, el pareamiento facilita la detección interacciones entre la exposición y el factor o factores pareados<sup>10</sup>.

Sin embargo el pareamiento tiene sus desventajas, pues una vez que se realiza el pareamiento de variables específicas, ya no pueden ser medidas ni analizadas en el estudio. Realizar el pareamiento con base en variables que son modificadas por la exposición o la enfermedad (como los síntomas) puede ocasionar sesgos y reducir la validez del estudio. Otra posible desventaja es que el pareamiento se base en variables que no son realmente confusoras, es decir que no están relacionadas tanto con la exposición como con el resultado, lo que provoca que se pierda eficiencia y se disminuya la validez de la comparación, a este fenómeno se le conoce como sobreemparejamiento (overmatching). Finalmente reduce la flexibilidad del análisis y aumenta la complejidad del estudio con escaso beneficio en mejorar la precisión y exactitud del estimador<sup>10</sup>.

### Medidas de asociación y significancia estadística.

Toda vez que un estudio de casos y controles da

inicio con sujetos seleccionados por la presencia de la enfermedad de interés, no es posible estimar de manera directa la incidencia de la enfermedad en sujetos expuestos y no expuestos. Por lo tanto, no es posible establecer asociación calculando un riesgo relativo (RR), sin embargo, en este diseño es posible calcular una medida de asociación denominada razón de momios, razón de productos cruzados, razón de ventajas u odds ratio. Esta medida valora la fuerza de la asociación estadística entre una exposición y un desenlace y de manera general se considera un buen estimador del riesgo relativo (RR) propio de los estudios prospectivos<sup>17</sup>.

El análisis estadístico en los estudios de casos y controles puede ir de lo sencillo a lo complejo. Para un estudio de casos y controles no pareado, la exposición de interés puede ser dicotomizada en presente y ausente tanto para los casos como para los controles y posteriormente a través de una tabla de 2 x 2, medir el antecedente de exposición y calcular los *momios* de exposición tanto en los casos como en los controles y finalmente establecer una razón de estos *momios* y determinar el riesgo del factor estudiado. Este cociente entre los dos *momios* calculados se conoce como razón de momios [odds ratio (OR)]. Cuando el resultado del cálculo de OR es igual a uno (valor nulo) podemos decir que la enfermedad no está asociada a la exposición; cuando el resultado es superior a 1.0 el resultado de interés está positivamente asociado a la exposición, es decir que dado que se es caso de la enfermedad es mayor la probabilidad de exposición al factor de riesgo. Cuando la OR sea menor de 1.0 podemos decir que la asociación es inversa, es decir, que el estatus de ser caso tiene una menor probabilidad de haberse expuesto al factor de riesgo, en cuyo caso, se puede asumir que es un factor protector<sup>18</sup>.

Consideremos como ejemplo un estudio de casos y controles realizado en la ciudad de México<sup>19</sup> para evaluar la asociación entre cáncer de endometrio y obesidad, 84 sujetos fueron clasificados como casos con base en la confirmación por diagnóstico histopatológico y fueron comparados con 626 controles que fueron seleccionados aleatoriamente de la misma población de la cual surgieron los casos y la obesidad fue definida por un índice de masa

**Cuadro 1.- Cálculo de OR para evaluar la asociación de cáncer endometrial y obesidad.**

Obesidad	SI	NO	TOTAL
SI	35 (a)	166 (b)	201
NO	49 (c)	460 (d)	509
TOTAL	84	626	710

El cálculo de la OR =  $ad/bc = 35 \times 460 / 166 \times 49 = 16100 / 8134 = 1.98 = 2.0$

Cálculo de RA =  $RM-1 / RM = 1.98 - 1 / 1.98 = 0.49$

corporal (IMC) mayor a 30 puntos. La hipótesis de esta investigación fue que la obesidad ( $IMC > 30$ ) es un factor de riesgo para cáncer endometrial.

El OR de 1.98, puede interpretarse así: las mujeres con cáncer de endometrio tuvieron dos veces mayor probabilidad de exposición a obesidad ( $IMC > 30$ ) que las mujeres del grupo control, (Cuadro 1).

El Odds Ratio es un estimador puntual, por lo tanto para determinar la precisión de la asociación detectada se calculan los intervalos de confianza para definir el rango en el que se espera que esté contenido el OR para la asociación estudiada. Para calcular los intervalos de confianza generalmente se establece un nivel de confianza del 95%, esto significa que si el estudio se repitiera  $n$  numero de veces bajo las mismas circunstancias, el 95% de las veces el estimador puntual calculado (valor verdadero) estará contenido entre los límites estimados por el intervalo de confianza. Los límites inferior y superior del intervalo dan una idea de la precisión con la que se ha efectuado dicho cálculo.

Los valores de este intervalo guardan relación con la significancia estadística del estudio, el valor establecido como nulo en este caso es la unidad ( $1 =$  no existe asociación) por lo tanto, para considerar que el intervalo de confianza es estadísticamente significativo no debe incluir el valor de 1.0. El hecho de que el intervalo calculado incluya al 1.0, por ejemplo de 0.7 a 3, representa que la asociación detectada mediante el OR no tiene significancia estadística.

Continuando con el ejemplo anterior, el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para el OR de la asociación de cáncer endometrial y obesidad fue (1.24, 3.16), el valor nulo (1.0) no se encuentra incluido en este rango por lo tanto podríamos afirmar con una confianza del 95% que el valor verdadero del OR se encuentra contenido entre este rango de valores. La amplitud de dicho intervalo guarda relación con la precisión de los datos, un intervalo muy amplio sugiere poca precisión en la estimación, quizá derivada de un tamaño muestral insuficiente o una gran variabilidad en los datos estudiados. Por el contrario, cuanto más estrecha sea la amplitud de dicho intervalo, los datos obtenidos tendrán una mayor precisión. Un investigador no puede controlar la variabilidad de los datos, sin embargo se pueden utilizar muestras de mayor tamaño para mejorar la precisión y utilidad de los resultados, aunque el tiempo y costo económico de ello puede ser sustancial.

Cuando el OR calculado tiene un valor diferente al nulo (1.0) y los intervalos de confianza tampoco incluyen a ese valor, otra de las medidas que pueden calcularse en un estudio de casos y controles es el *Riesgo Atribuible* (RA), también conocida como fracción etiológica o fracción atribuible. Esta medida nos expresa que proporción de los casos son atribuibles a la exposición en estudio y qué proporción de casos podrían evitarse si la exposición se

disminuyera o erradicara. Continuando con nuestro ejemplo, el RA calculado es de 0.49, es decir que la obesidad es responsable del 49% de los casos de cáncer de endometrio en el grupo de estudio. O bien, si se disminuye el índice de masa corporal y se evita la obesidad en el grupo estudiado, se disminuiría en 49% el número de casos.

Algo que no debemos olvidar al momento de interpretar la magnitud de la asociación de un factor de riesgo y su significancia, es la diferencia entre significancia estadística y significancia clínica, en esta última intervienen además de la magnitud de la diferencia encontrada, otros elementos que no son estadísticos (plausibilidad biológica, efectos adversos, aceptabilidad del tratamiento, costos). Sobre todo en la identificación de factores de riesgo, conviene no olvidar que “*los números no saben de dónde vienen*” como advirtiera Lord hace más de 50 años. Bajo ningún concepto se desdeña el poder esclarecedor de la estadística en la búsqueda de la causalidad, pero lo que no debe aceptarse es la idea de que puede aportar explicaciones por si sola, sin necesidad de una profunda teorización de estos resultados<sup>20</sup>.

### ¿De qué tamaño debe ser la muestra?

Un aspecto clave en toda investigación de naturaleza cuantitativa, es saber de qué tamaño debe ser la muestra para poder valorar adecuadamente la hipótesis que se desea estudiar. Para esto se deben valorar previamente factores como factibilidad, presupuesto, tiempo, etc. El número de sujetos que serán seleccionados para el estudiar la relación entre una exposición y un desenlace es fundamental al momento de diseñar un estudio de casos y controles. La muestra debe ser lo suficientemente grande para evitar dos tipos de errores: a) afirmar que la exposición no está asociada con la enfermedad, cuando si existe tal asociación y b) afirmar que la exposición está asociada a la enfermedad cuando no es así. De manera general, la respuesta a la pregunta de cuántos sujetos se necesitan incluir en el estudio depende de la especificación de 5 valores: (1) la frecuencia relativa de exposición en los controles de la población elegida para el estudio,  $p_0$ ; (2) el riesgo hipotetizado asociado a una exposición que tiene la suficiente importancia biológica o en salud pública para garantizar la detección de dicho riesgo,  $R$ ; (3) el nivel de significancia deseado,  $\alpha$ ; (4) la potencia estadística deseada para el estudio,  $1 - \beta$ ; y (5) la razón de controles por caso<sup>6</sup>.

Existen diferentes fórmulas para el cálculo de tamaño de muestra en un estudio de casos y controles según esté o no pareado, pero ambas requieren los puntos enlistados anteriormente. Debemos recordar que entre más grande sea la muestra utilizada para nuestro estudio, menor es la probabilidad de generar conclusiones erróneas, aumentando la precisión de nuestro estudio.

El resultado del cálculo debe ser únicamente orientador, ya que puede basarse en supuestos que pueden ser incorrectos. Es importante realizarlo adecuadamente, ya que también tiene implicaciones con la viabilidad del estudio y puede suponer modificaciones en su diseño. La inclusión de un número excesivo de sujetos puede aumentar los requerimientos del estudio en cuanto a recursos económicos, humanos y tiempo, además de suponer aspectos éticos pues no es necesario someter a procedimientos del estudio a sujetos que no incrementarán la eficiencia del estudio. Por otra parte, un estudio con una muestra insuficiente estimará parámetros con poca precisión o será incapaz de detectar diferencias entre grupos aunque estas si existan<sup>6</sup>. Una vez considerados esos aspectos de manera juiciosa y con base al contexto teórico del problema a estudiar, el cálculo de tamaño de muestra puede ser fácilmente calculado con programas estadísticos diseñados para este respecto.

### **Sesgos.**

A pesar de lo específico que son los criterios para realizar la selección tanto de casos como de controles, por la naturaleza del estudio este es vulnerable a múltiples sesgos. Primero debemos establecer la diferencia entre error sistemático y error aleatorio, el primero se refiere a errores que ocurren de diferente manera en los casos y en los controles atribuidas a errores metodológicos que pudieron haber sido corregidos en la fase de diseño del estudio. Por otro lado, el error aleatorio ocurre cuando las mediciones repetidas, ya sean en un mismo sujeto o en diferentes miembros de la población en estudio, varían de manera no predecible por la naturaleza de los datos<sup>21</sup>.

Los sesgos son errores sistemáticos que se introducen al estudio y dan como resultado una estimación incorrecta del parámetro o del efecto de interés. A grandes rasgos, los sesgos se pueden deber a la forma en la que se seleccionan los sujetos (sesgos de selección) o a la manera en la que se recolecta la información (sesgos de información). Es fundamental prevenir la aparición de sesgos en la fase del diseño del estudio, ya que una vez que aparecen ya no es posible eliminarlos del análisis. Cuando se elaboran las conclusiones y el análisis de un estudio, debe de valorarse nuevamente la posibilidad de la existencia de sesgos como una alternativa a los resultados obtenidos<sup>21</sup>.

#### *Sesgo de selección.*

Ocurre cuando la identificación de los individuos para su inclusión en el estudio se basa en criterios distintos según se trate de casos o de controles y que adicionalmente estos criterios se relacionen con la exposición en estudio. El principio de comparabilidad es difícil de asegurar en los

estudios de casos y controles, por esta razón es recomendable trabajar con casos incidentes y evitar que la exposición o variables asociadas a esta determinen o condicionen la participación en el estudio.

Los estudios de casos y controles que se basan en poblaciones hospitalarias, están sujetos a sesgos de selección de manera frecuente. Esto ocurre principalmente cuando se toma como grupo control a otro tipo de padecimientos. Por ejemplo, si se analizara la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de enfermedad coronaria, en donde los casos fueran sujetos que ingresan al servicio de urgencias por enfermedad coronaria y los controles se seleccionaran de ese mismo servicio pero por traumatismo craneoencefálico, se podría incurrir en un sesgo de selección. Esto ocurriría si el consumo de alcohol se relaciona con el traumatismo craneoencefálico de los controles, por lo tanto se realizaría una sobreselección de sujetos expuestos a alcohol en el grupo de controles, generando resultados espurios.

Por otra parte, si el factor de exposición en estudio se encuentra también asociado con el grupo de padecimientos seleccionados en el grupo control siempre existirá la posibilidad de incurrir en un sesgo de selección. Otra fuente de sesgo es la tasa de no respuesta, si esta es diferente en ambos grupos se puede aumentar la probabilidad de generar un sesgo. Por ejemplo, en investigaciones en las que los casos son seleccionados de un hospital, en donde la disponibilidad para participar en el estudio es favorable y son comparados con controles poblacionales, entre los que la disponibilidad a participar es usualmente menor, se genera un sesgo por la diferencia en la tasa de no respuesta.

Otra forma de sesgo de selección puede ocurrir cuando los participantes o investigadores conocen previamente el estatus de exposición y este conocimiento influye en la selección de sujetos a incluir en el estudio. La participación diferencial se vería reflejada en un menor número de casos en el grupo de no expuestos lo que condicionaría una subestimación de la frecuencia del evento en el grupo de no expuestos y una sobre estimación en las medidas de asociación calculadas<sup>17</sup>.

#### *Sesgo de información.*

Este tipo de sesgo es común en los estudios de casos y controles, fundamentalmente por el procedimiento utilizado para medir la exposición en forma retrospectiva. Los sesgos de información son errores sistemáticos que se introducen durante la medición de la exposición. Una posible fuente de sesgo de información es cualquier factor que influya de manera diferencial sobre la calidad de mediciones que se realizan en ambos grupos. La información recolectada en los estudios de casos y controles, es obtenida por medio



de cuestionarios y entrevistas o mediante otra fuente de información como pueden ser los expedientes médicos; por lo tanto es frecuente que las personas tengan problemas para recordar exactamente a que estuvieron expuestos o como fue esta exposición, esto es conocido como sesgo de memoria y es uno de los más comunes en este diseño<sup>10</sup>.

Por ejemplo, una mujer que tuvo un hijo con alguna malformación congénita al momento de ser entrevistada hará un esfuerzo por recordar a detalle a qué estuvo expuesta durante el embarazo, e incluso sobrestimará algunas exposiciones. Por otro lado, si se elige como control a una mujer que tuvo un hijo sano no tendrá la misma motivación por recordar y la información que proporcione será poco precisa y como resultado es probable que se sobreestime la asociación entre la exposición y el evento. Existen facilitadores que influyen en la capacidad de recordar de una persona, sin embargo deben ser utilizados por igual en ambos grupos.

Existen algunos métodos que pueden utilizarse en las diferentes etapas del estudio, que nos permita prevenir o corregir el efecto de los sesgos. Sin embargo el común denominador de estos procedimientos es hacer que los grupos control sean los mas similares y comparables posible con relación a variables externas, con el objetivo que la única diferencia que exista entre ambos grupos sea el evento bajo estudio.

### Variantes del estudio de casos y controles.

Las características más importantes de los estudios de casos y controles son la representatividad, la simultaneidad y la homogeneidad. La representatividad se refiere a que los sujetos seleccionados deben ser representativos de la población fuente. La simultaneidad se refiere a que los controles deben ser seleccionados en el mismo tiempo del cual surgieron los controles y finalmente, la homogeneidad se refiere a que los controles deben proceder de la misma cohorte que los casos independientemente de su estatus de exposición<sup>8</sup>.

En las últimas décadas se ha hecho énfasis en las características metodológicas de un estudio de casos y controles, lo que ha propiciado el desarrollo de diferentes estrategias de selección, desde el punto de vista estadístico y metodológico, lo que ha generado distintas variantes de los estudios de casos y controles. A continuación se abordan algunos ejemplos de estas variantes.

#### *Estudio caso-cohorte.*

La definición de casos y controles se encuentra anidada en una cohorte fija, en esta se identifican los sujetos que presentaron el evento bajo estudio y se clasifican como casos. En el momento en que aparece un caso, se seleccionan aleatoriamente los controles necesarios de entre

los sujetos en riesgo en ese momento del seguimiento. Este diseño esta indicado cuando hay necesidad de realizar mediciones muy costosas<sup>8,10</sup>.

#### *Estudio caso-caso.*

En este tipo de diseño se responde la interrogante de si el sujeto estuvo haciendo algo inusual antes del inicio de la enfermedad o el evento bajo estudio. Para responderla se necesita comparar al individuo con el mismo individuo, es decir se compara la exposición a ciertos agentes durante el periodo de tiempo en que el evento no ha ocurrido con la exposición durante el periodo de tiempo en que el evento ocurre.

#### *Estudios de mortalidad proporcional.*

Los casos se definen como aquellas muertes que ocurren en una población fuente y los controles son seleccionados de otros tipos de defunciones que ocurren en la misma población. Se establece que este tipo de controles son aceptables siempre y cuando la exposición entre los grupos es similar a la que presenta la población fuente.

### Ventajas y desventajas de los estudios de casos y controles.

La ventaja principal de este diseño es su eficiencia y rapidez para generar resultados, sobre todo cuando se abordan enfermedades con baja incidencia y largo periodo de latencia. También son muy útiles en situaciones donde la frecuencia de la enfermedad es baja (<10%) o el evento de interés es raro. Son eficientes para enfermedades que tienen largos periodos de inducción y latencia. Además, permiten examinar el efecto de diversos factores sobre un sólo resultado de interés<sup>6</sup>.

Su limitación más importante es el riesgo elevado de introducción de sesgos tanto en la selección de grupos como en la información que se recaba respecto a los factores de riesgo. Los estudios de casos no proporcionan una estimación directa de la incidencia ni de la prevalencia de la enfermedad ya que la proporción de participantes en el estudio es determinada por el investigador. Pueden estar basados en información imprecisa acerca de exposiciones, especialmente si estas ocurrieron mucho tiempo antes del comienzo del estudio, tampoco son convenientes si la exposición de interés es rara o de baja frecuencia (p.e. el consumo de un medicamento de alto costo en poblaciones pobres). También existe dificultad para inferir la relación temporal entre la enfermedad y la exposición<sup>6</sup>.

### Conclusiones

El estudio de casos y controles es un diseño observacional de tipo analítico que es de amplio uso en la

investigación médica. Las relaciones que investiga parten de la identificación del resultado de interés y continúa con la búsqueda retrospectiva del factor o factores que se asumen causales. Si la exposición está asociada al resultado, su frecuencia será mayor en el grupo de casos que en el grupo de controles. El cálculo de la razón de momios es el estimador que permite establecer la magnitud y dirección de la asociación entre la exposición y el resultado. Su

eficiencia y relativa rapidez para obtener resultados, así como su utilidad en eventos de baja frecuencia, debe ser cuidadosamente sopesada ante la vulnerabilidad que presenta ante sesgos.

No hay conflicto de intereses. No hubo financiamiento de ningún tipo.

## REFERENCIAS

- 1.- Snow J. On the mode of communication of cholera. Churchill 1855. En: Snow on cholera, Commonwealth Fund 1936, reimpresión en Hafner Press, 1965.
- 2.- Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data. Application to cancer of the lung, breast and cervix. J Natl Cancer Inst 1951; 11:1269-75.
- 3.- Doll R, Hill AB. A study of the etiology of carcinoma of the lung. BMJ 1952; 2: 1271-86.
- 4.- Herbst A, Ulfelder H, Poskancer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in Young women. N Engl J Med 1971; 284: 878-81.
- 5.- Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. Lancet 2002; 359: 431-4.
- 6.- Schlesselman JJ. Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis. New York: Oxford University Press, 1982: 69-104.
- 7.- Ibrahim M, Shy C. Case Control Studies Epidemiologic Research and Information center 1999 (5):1-4.
- 8.- Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. Salud Pública Mex 2001; 43: 135-50.
- 9.- Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional and case-control studies. Emerg Med J 2003; 20: 54-60.
- 10.- Argimon P, Jiménez V. Métodos de investigación clínica y epidemiológica: Estudios de casos y controles. 4ta Edn. Elsevier.2013: 74-85.
- 11.- Kelsey, J. Whittemore, A. Methods in observational epidemiology. 2<sup>nd</sup> Oxford University Press, 1996. pp 188-213.
- 12.- Miettinen OS. The «case-control study»: valid selection of subjects. J Chronic Dis 1985; 38 (7): 543-8.
- 13.- Vandenbroucke JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet. 2007; 370(9596): 1453-7.
- 14.- Grimes DA. Compared to what? Finding controls for case control studies. Lancet. 2005; 365: 1429-33.
- 15.- Xiaomei MA, Buffler PA, Layefsky M, Does MB, Reynolds P. Control Selection Strategies in Case-Control Studies of Childhood Diseases. Am J Epidemiol 2004; 159: 915-21.
- 16.- Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. What makes a good case-control study? Design issues for a complex traits such a endometriosis. Human Reproduction 2002; 17(6): 1415-23.
- 17.- Szklo M NF. Los diseños básicos de estudios en epidemiología analítica. Epidemiología Intermedia. 3er Edn. Jones & Bartlett Publishers 2012: 25-43.
- 18.- Gordis L. Epidemiología. 3er Edn. Elsevier; 2005: 159:76.
- 19.- Salazar ME, Lazcano PE, González LG, Escudero RP, Salmeron CJ, Hernández AM. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. Cáncer Causes Control 2000; 11:707-11.
- 20.- Silva AL. Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud: una mirada crítica. 1er Edn. Ed. Díaz de Santos.1997: 19-39.
- 21.- Hernández-Ávila M, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud Pública Mex 2000; 42: 438-46.