

## Enseñanza e investigación

## Diseño de un estudio de casos y controles

José Osvel Hinojosa Pérez\*

\* Comité Nacional de Investigación, Confederación Nacional de Pediatría de México.

Dentro de los diseños observacionales analíticos, uno de los más frecuentemente utilizados es el de casos y controles. Este diseño permite un análisis rápido de patologías poco frecuentes o epidemias. Es un estudio retrospectivo que analiza la relación de variables del efecto a la causa. Su gran utilidad es la facilidad con que se realizan; además, son de bajo costo y permiten evaluar varios factores de exposición dentro del factor causal.

La característica de este diseño es que se identifican grupos de individuos con la enfermedad y sin ella, y, posteriormente, se analiza retrospectivamente para detectar diferencias en las variables predictoras que pudiesen explicar porqué los casos desarrollaron la enfermedad y los controles no. Son estudios más modestos y arriesgados que los estudios de cohortes, pero mucho más baratos; con un buen protocolo pueden ser sorprendentemente buenos. Otra de las ventajas de este diseño es su utilidad para estudiar enfermedades poco frecuentes o con largo periodo de latencia; además, permiten estudiar exposiciones poco frecuentes siempre que estén fuertemente asociadas a la enfermedad. La duración es relativamente corta en relación con los estudios experimentales o de cohortes y permiten estimar el riesgo de padecer una enfermedad en relación con una exposición.

El punto débil de los casos y controles es que se puede caer fácilmente en un sesgo. Los sesgos tienen dos orígenes principales: el hecho de que el muestreo de casos y controles se efectúe por separado y el carácter retrospectivo de la medición de las variables predictoras.

En lo personal consideramos que para un investigador que empieza, realizar un estudio de casos y controles es una buena experiencia; esto permite no sólo obtener una respuesta sin gran esfuerzo o costo, sino que también podemos llevar a cabo más fácilmente todos los pasos del protocolo de investigación. Así mismo, te motiva; no pierdes pacientes, tal como sucede en los estudios de cohortes, y es más fácil corregir errores.

Hemos observado una buena cantidad de trabajos enviados como casos y controles que en realidad son de tipo transversal comparativo. La clave es determinar la población de estudio: los casos y los controles.

*Selección de los casos.* Este proceso implica establecer de forma clara y explícita la **definición de la enfermedad y los requisitos** que deben cumplir aquellos que la presenten para ser incluidos en el estudio.

La enfermedad debe definirse con precisión. Ésta puede variar en la literatura médica; escoja la mejor definición de enfermedad y así anótelos en el protocolo, incluso anote la cita bibliográfica. Esta actitud indica que usted desea un trabajo con una gran validez interna; cuando publique sus resultados anote este mismo dato. Mencione que sus casos serán los que tengan tales características y no acepte imitaciones.

*Selección del grupo control.* La selección de los controles es el problema más difícil de resolver. No existe un grupo control ideal para todas las situaciones. Para cada estudio se debe seleccionar a los controles en función de las características de los casos estudiados, de dónde proceden y de los recursos económicos disponibles. Los controles deben ser representativos de la población epidemiológica de donde proceden los casos, estar potencialmente expuestos al factor de riesgo y no tener la enfermedad.

Esto es importante, los controles se deben escoger de tal forma que sean comparables a los casos y, por lo tanto, tener la misma probabilidad de estar expuestos; por esta razón, cuando los controles se seleccionan a partir de personas hospitalizadas o que acuden a la consulta, se deben excluir los pacientes que presenten enfermedades relacionadas positiva o negativamente con el factor de estudio. Si se quisiera estudiar el posible factor protector de la aspirina en la enfermedad coronaria se deberán excluir como controles los pacientes con enfermedades reumáticas (que probablemente tomarán aspirina como parte de su tratamiento) o los que tengan enfermedad gástrica (que probablemente evitarán su uso).

En resumen, todas las personas incluidas en el estudio deben tener las mismas probabilidades de estar expuestos, por lo que los criterios que se apliquen en la selección de los participantes han de regir por igual para los casos y los controles.

El tamaño de la muestra se debe escoger con base en la enfermedad que se intenta analizar; si la enfermedad (los casos) es rara o de baja prevalencia, se escogen todos los casos y se estudian con una relación más elevada de con-

troles. Si la enfermedad es de prevalencia alta o mediana, se utiliza la fórmula de prueba de hipótesis y diferencia de proporciones para dos poblaciones.

**Relación de controles y casos.** Se recomienda tener un mayor número de controles que de casos, una relación de 2 a 1 o de 3 a 1, para evitar la influencia de los sesgos en el resultado de la investigación. Otra técnica consiste en escoger dos o tres grupos control que tengan relación con el factor de exposición pero que se atiendan en sitios diferentes, por ejemplo: pacientes de hospital y de población general.

La posibilidad de sesgos siempre se debe tener en mente, **el sesgo de memoria** es el que se presenta con mayor frecuencia. Éste se produce cuando se realizan las preguntas correspondientes acerca del factor de exposición; se obtiene como resultado de los casos que recuerden con mayor precisión todos los aspectos debido a una mezcla de memoria, emoción e impresiones de las personas sobre los riesgos asociados a un determinado factor.

Otros puntos de interés son **el sesgo del entrevistador** y **el sesgo de selección** que tienen relación directa con la persona que realiza la entrevista, para el efecto se recomienda que quien realiza las entrevistas o selecciona los pacientes, debe desconocer el grupo al que pertenece cada paciente (cegamiento).

**Análisis de los resultados.** Los estudios de casos y controles, por ser de tipo retrospectivo, se analizan de una manera muy peculiar. Los resultados se deben colocar en una tabla de contingencia de 2 x 2, en el orden que se consigna en el cuadro. En la **casilla a** se colocan los casos que resultaron positivos al factor de exposición y en la **casilla b** los del grupo control que tuvieron un contacto con el factor de exposición.

		Casos	Controles
Factor de exposición	Positivo	(a)	(b)
	Negativo	(c)	(d)

Estas dos casillas muestran los resultados más importantes. Estadísticamente se procede a utilizar una prueba de  $\chi^2$  o una prueba de Fisher.

Desde el punto de vista de la medicina basada en evidencia, la medida de asociación que se utiliza para detectar la relación de causalidad en estudios de casos y controles es la prueba llamada *Razón de momios*, también llamada *Odds ratio*. Por *Odds* se entiende la razón entre la probabilidad de que un suceso ocurra y la probabilidad de que no ocurra. La razón de momios no es más que la razón entre la *Odds* de exposición observada en el grupo casos (a/c) y la *Odds* de exposición en el grupo control (b/d), por lo tanto:

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

La razón de momios refleja la probabilidad de que los casos estén expuestos al factor de estudio, comparada con la probabilidad de que lo estén los controles. Si tomamos el ejemplo del estudio que fue efectuado para investigar la asociación entre el consumo de ácido (ac.) acetilsalicílico y el síndrome de Reye, se encontró que 30 pacientes tuvieron la enfermedad, se escogió un grupo control más grande (60 niños) que sufrieron enfermedades virales leves y no presentaron el síndrome. Veintiocho de los casos refirieron haber tomado ac. acetilsalicílico, mientras que 35 de los 60 controles tomaron dicho fármaco.

En la tabla hemos sustituido estos valores para calcular la razón de momios (OR). Al sustituir los valores en la fórmula (ad/bc) (28 x 25)/(35 x 2) tenemos un resultado de 700/70 igual a 10, lo que significa que los pacientes que toman ac. acetilsalicílico tienen 10 a 1 veces la probabilidad de desarrollar el síndrome de Reye según el resultado de este estudio. Para el efecto se acepta que cuando el OR es superior a 2, es significativo de una fuerte asociación de causalidad.

En ocasiones, el OR resulta con un valor inferior a 1 y se considera que en este caso el factor de exposición produce un efecto protector contra la enfermedad o desenlace.

		Positivo	28 (a)	35 (b)
Factor de exposición	Negativo	2 (c)	25 (d)	