



Estudios de casos y controles

Roy Wong McClure, MD Msc



Descripción (I)

Diseño epidemiológico

- observacional (no experimental)
- analítico
- con sentido hacia atrás (retrospectivo) o sin sentido temporal
- un grupo de individuos con enfermedad (**casos** incidentes o prevalentes) es comparado con un grupo de individuos no enfermos (no casos o **controles**) en función de su exposición pasada o actual.



Descripción (II)

Para poder hacer inferencias causales, hay que poder asumir que los controles proceden y son representativos de la población que ha generado los casos.



Utilidad

- En los estadios iniciales de una investigación
- En el estudio de
 - enfermedades raras o poco frecuentes
 - enfermedades crónicas
- Cuando los recursos disponibles son escasos



Identificación de los casos

- Definición de los criterios diagnósticos
 - válidos: “controles”, “casos”
- Utilización preferente de casos incidentes
 - exposiciones probablemente más recientes e identificables más fácilmente
 - homogeneidad en el medio de procedencia
 - exclusión de casos “viejos” o supervivientes
 - mejor recolección de información
- Todos los enfermos o una muestra representativa



Selección de los controles (I)

- **Muestreo acumulado**
 - Los controles se seleccionan al final del período durante el cual se han identificado los casos
- **Muestreo de densidad**
 - Los controles se seleccionan de manera longitudinal al identificar los casos (generalmente se selecciona más de un control por caso)
Esta opción es preferible si el período de identificación de los casos es largo y la frecuencia de la exposición cambia con el tiempo



Selección de los controles (II)

El problema más importante en el proceso de selección es conseguir que el grupo de controles sea verdaderamente comparable al grupo de casos.

Existen técnicas de selección parcialmente restrictivas:

- muestreo restrictivo por la(s) variable(s) que se desea controlar, es decir, por los factores de confusión
- apareamiento (*matching*): selección de uno o más controles con valores similares de la variable que se desea controlar



Valoración de la exposición

Los datos y la información relativos a la exposición se pueden recoger mediante:

- entrevistas
- cuestionarios
- historias clínicas
- servicios de medicina de empresa
- compañías de seguros
- ...



Sesgos de selección (I)

- Sesgo o falacia de Berkson: deriva de la utilización de datos hospitalarios, cuando la probabilidad de hospitalización (o de experimentar algún evento relacionado con la hospitalización) es diferente para los casos y los controles.
- Falacia o sesgo de Neyman: es consecuencia de la utilización de casos prevalentes (supervivientes), cuando la exposición es un factor pronóstico para la enfermedad.
- Sesgo de referencia selectiva: es función de la metodología en la recolección de datos y de la declaración de los casos.



Sesgos de selección (II)

- **Sesgo de detección:** por facilitación del proceso de detección (mejor asistencia y vigilancia) de los individuos expuestos.
- **Sesgo de inclusión/exclusión:** por incorporación o eliminación sistemática de otras enfermedades relacionadas con la exposición que se estudia.
- **Sesgo de no respuesta:** los individuos que deciden no participar en un estudio pueden ser diferentes de los que aceptan la participación.



Sesgo de información o de clasificación (I)

- **No diferencial:**
por error en la valoración de la exposición, ya sea por parte del instrumento de medida o por las características propias de la exposición



Sesgo de información o de clasificación (II)

- **Diferencial:** los errores en la clasificación de una variable dependen del nivel de la otra variable
 - sesgo de memoria: recuerdan mejor los casos que los controles
 - sesgo del entrevistador: la entrevista o el entrevistador son diferentes, o se comportan de forma diferente, para casos y para controles
 - sesgo protopático: las manifestaciones precoces de la enfermedad originan un cambio en la exposición de los casos



Corrección de sesgos

Algunos sesgos, como el de memoria, son difíciles de validar y corregir.

Técnicas de corrección:

- ajuste
- análisis estratificado
- análisis multivariado



Ventajas

- Eficientes para el estudio de enfermedades raras y de aquellas con períodos de latencia largos
- Relativamente económicos (dinero y tiempo)
- Relativamente fáciles de llevar a cabo
- Permiten estudiar múltiples factores de riesgo (diferentes exposiciones)
- Fácilmente repetibles



Inconvenientes

- No permiten estimar la frecuencia de la enfermedad en la población
- Dificultad para estudiar el mecanismo de producción de la enfermedad
- Dificultad para encontrar un buen grupo control
- Gran posibilidad de sesgos
- Poco útiles, o inútiles, cuando el diagnóstico de la enfermedad no está suficientemente claro o cuando el resultado de la exposición es una variable continua



El papel del estudio de casos y controles

- Es la contribución metodológica mas importante de la epidemiología en el estudio de las causas del proceso salud-enfermedad
- Incluso en estudios de epidemias es una metodología de uso creciente
- Es también la mas incorrectamente empleada



Ventajas y desventajas

Tipo de estudio	Ventajas	Desventajas
Cohortes	Proporciona una descripción completa de la experiencia subsecuente a exposición	Para enfermedades raras (<5% riesgo) se requieren muchos sujetos, n grande
	Permite estudio de varios efectos	El seguimiento puede ser muy largo (latencia)
	Permite calcular tasas y riesgos directamente	Mas caro, relativamente
	La calidad de la información puede ser mejor	Mecanismo a veces difícil de explicar



Ventajas comparativa

Tipo de estudio	Ventajas	Desventajas
Casos y Controles	Enfermedad rara y latencia larga	Memoria
	Rápido	Difícil validar información
	Barato, n pequeña	No se pueden calcular tasas o riesgos directamente
	No hay riesgos	Selección de grupo control a veces difícil
	Permite estudiar mas variables	Mecanismo difícil de explicar



Situaciones en que se prefiere un estudio de cohortes en una epidemia

- Se ha identificado una población de alto riesgo que es posible enumerar o de la que se puede tomar una muestra
- El riesgo es alto ($>5\%$)

Ejemplos

- Participantes de un banquete con TA $>5\%$
- Epidemia de dengue o influenza (estudio de hogares) en barrios afectados (TA $>10\%$)
- Empleados de una fábrica o monjas de un convento



Situaciones en que se prefiere estudio de casos y controles para estudiar una epidemia

- No se identifica una cohorte subyacente de la que emergen los casos (o población de alto riesgo)
- El riesgo es bajo (<5%)

Ejemplos

- Casos aislados de un serotipo raro de E. coli
- Brote de poliomielitis en una población general

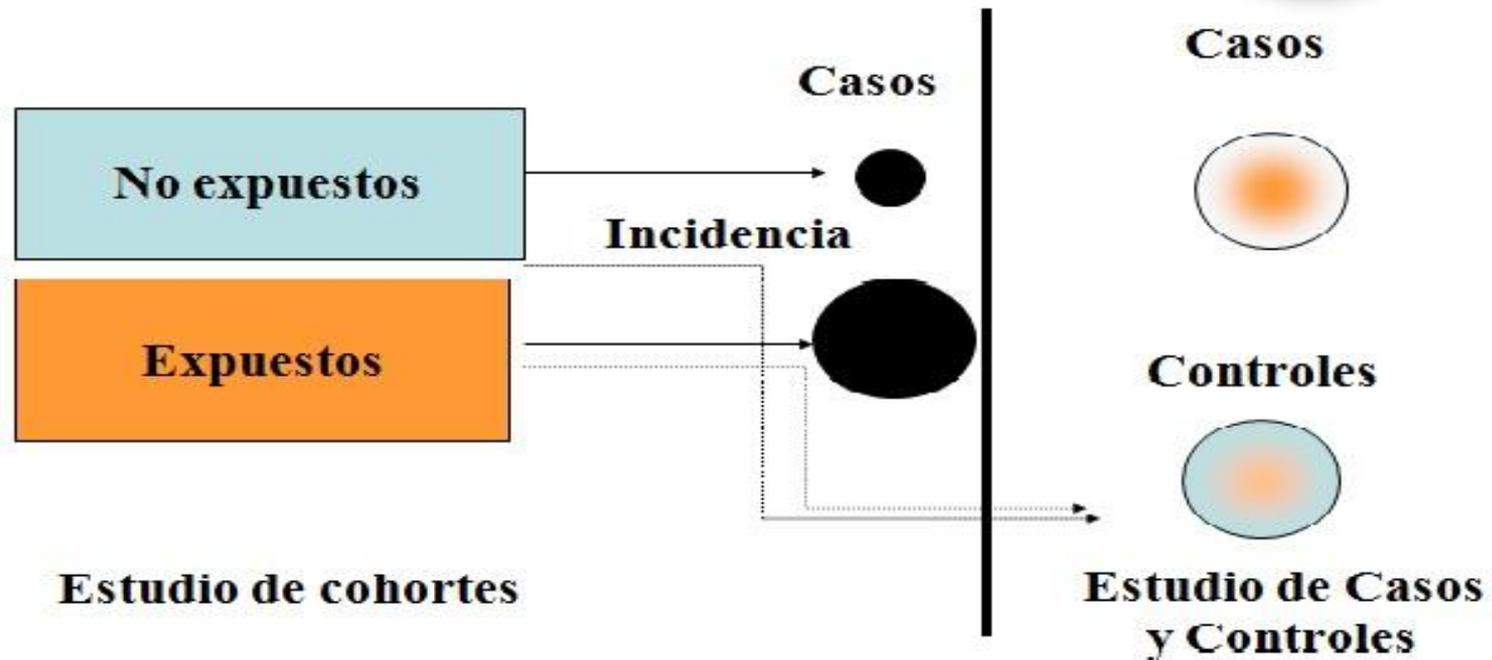


Definiciones

- **Caso**
 - “Individuos con la condición bajo estudio de acuerdo a una definición estandarizada, suficientemente específica y seleccionados de manera que sean representativos de la proporción de expuestos entre los casos”
- **Control**
 - “Individuos sin la condición bajo estudio y que de haberse enfermado estarían representados en la serie de casos (miembros no enfermos de la cohorte subyacente)”



Esquema estudio de Casos y Controles vrs estudio de cohortes





Selección de casos y controles y población blanco

- Puede ser la serie de casos vistos por un médico
- Lo más importante es que sean representativos de la población blanco
- Los controles también deben ser representativos de la proporción de expuestos en la población blanco



Formas de selección de casos

- Deben llenar criterio de selección o elegibilidad específicos
- Registros de enfermedades (TB, Cáncer)
- Series clínicas
- Sistemas de vigilancia
- Encuestas y Estudios de Epidemias



Formas de selección de controles

- Deben también llenar criterios de elegibilidad
- Enfermos de otras condiciones (hospitales)
- Vecinos
- Amigos
- De la población



Tipos de estudios de casos y controles

- Hospitales
- Poblacionales o de base poblacional
(los modernos utilizan una muestra aleatoria de los habitantes, más que los vecinos inmediatos)
- Según el muestreo (material opcional)
 - Si hay datos de fecha de inicio de todos los miembros de la cohorte se puede parear por tiempo, diseño de densidad de incidencia
 - Frecuentemente se selecciona al final del p. de riesgo, diseño acumulado



Pareamiento o Equipareamiento

- Una estrategia para el control de la confusión
- Si se parea por alguna característica, se pierde la capacidad de informar sobre esa característica
- Hay alternativas al pareamiento
- Vieja escuela



Es necesario ...

- Conocer la validez de la información que se recolectará y la fuente mas exacta
- Ej., vacunación por cartilla vs. verbal, recordatorio de alimentos vs. registros de caja
- Información lo más detallada sobre la exposición
 - no solamente si están vacunados, sino las dosis y la edad en que se vacunaron, el biológico, etc.
 - No solamente si consumieron el alimento, sino cuánto y si estaba bien cocido o no, etc.



Plan de Análisis

- Análisis simple (cuadros de 2x2, frecuencias univariadas de variables de exposición, comparación de grupos en los extremos –tercil inferior vs. tercil superior, comparación de medias y tendencias)
- Análisis estratificado.
- Análisis multivariado.



Razón de posibilidades u Odds Ratio (OR)

- Compara las posibilidades de que los casos estén expuestos contra las posibilidades de los controles.
- Estima la razón de riesgos o de tasas de incidencia de acuerdo a diseño del estudio.
- Se computa como razón de productos cruzados



Comparación de antecedentes de vacunación entre casos de poliomielitis paralítica y controles, Sinaloa, México, 1984-1986

	Casos	Controles	
3+ dosis OPV	a 5	b 42	47
<3 dosis OPV	c 13	d 21	34
	18	63	

Odds Ratio o razón de posibilidades

$$=a*d/b*c=5*21/42*13=0.19$$

$$IC\ 95\%=0.05-0.67$$



Consumo de agua de red municipal vs. agua comercial (bolsas, garrafones) entre casos de cólera y controles, Riohacha, Colombia, 1992

	Casos	Controles	
Municipal	a 22	b 15	37
Comercial	c 9	d 22	31
	31	37	

OR o razón de posibilidades

$$= a*d/b*c = 22*22/9*15 = 3.2$$

$$IC\ 95\% = 1.3-10.1$$

$$OR\ multivariado = 7.2$$

$$IC\ 95\% = 1.6-32.2$$



Análisis estratificado de asociación entre tratamiento doméstico del agua y su fuente en el riesgo de cólera en Riohacha, Colombia, 1992

A. Agua red municipal

Casos Controles

Agua Hervida	9	10
Agua sin hervir	13	5

OR=0.3;
IC 95%=0.1, 1.4

B. Agua comercial (bolsas)

Casos Controles

Agua Hervida	3	7
Agua sin hervir	6	15

OR=1.0;
IC 95%=0.2, 5.8

OR crudo=0.7

OR ajustado Mantel-Haenzsel=0.5



Presunción de los estudios de casos y controles

A menos que haya un diseño adecuado (tipo incidencia acumulada), si la tasa de ataque es $>10\%$, el OR sobrestima la razón de riesgos o de tasas



Ejemplo de análisis inadecuado de “casos y controles” cuando es adecuado un estudio de cohortes: brotes de influenza A en ancianos, Estados Unidos

Estado Vacunal Influenza 1988-1989	Casos de Influenza	“Controles” de Influenza
Vacunados	220	628
Sin Vacunar	141	209

Tasa de ataque = $361 / 1198$ residentes = 30%

RR = 0.52; Eficacia Vacuna informada = $1 - 0.52 = 48\%$

OR = 0.65; Eficacia de vacuna real = 35%

Ohmit, et al: Journal of the American Geriatrics Society, 1999



Estimación del riesgo a partir de estudios de casos y controles

- ¿Cuál es la incidencia entre los expuestos y no expuestos?
- Se necesitan datos externos (incidencia en la población general)

Ejemplo:

¿Cuál fue la incidencia de cólera quienes tomaron agua de la red municipal de Riohacha comparada con los que tomaron agua de fuentes comerciales? Sabíamos que 40% tomaron agua municipal (P_e) y la tasa de ataque fue de 8/1000, el OR = 7.2

$$I_{\bar{e}} = I_t / [(CS * P_e) + P_{\bar{e}}] = 0.008 / [(7.2 * 0.4) + 0.6] = 0.002$$

La incidencia en los expuestos fue de $0.002 * 7.2 = 0.0144$ o 1.44%



Consideraciones

- Los estudios de casos y controles son cada vez más empleados en epidemiología analítica
- Con frecuencia los investigadores se ven tentados a cortar etapas y realizarlos antes de establecer y describir los hechos epidemiológicos (Persona, Lugar y Tiempo)
- A veces suplantando incorrectamente a un estudio de cohortes
- Están llamados a seguir contribuyendo como herramienta insustituible de la epidemiología