

Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones

Eduardo Lazcano-Ponce, Dr. en C.,⁽¹⁾ Eduardo Salazar-Martínez, Dr. en C.,⁽¹⁾
Mauricio Hernández-Avila, Ph. D.⁽¹⁾

"El objetivo principal de un estudio de casos y controles es proveer una estimación válida y razonablemente precisa, de la fuerza de asociación de una relación hipotética causa-efecto".

Philip Cole¹

Los estudios de casos y controles fueron empíricamente empleados por John Snow en el siglo XIX durante sus investigaciones sobre las causas de la epidemia de cólera, cuando comparó casos y no casos en cuanto a su lugar de residencia y fuente de agua potable.² Este tipo de diseño también fue utilizado por Lane-Clayton, en 1926, en un reporte sobre factores reproductivos y cáncer de mama.³ Sin embargo, es hasta los años cincuenta cuando se identifica como un diseño epidemiológico específico, en los trabajos reportados por Cornfield,⁴ y Mantel y Haenszel;⁵ estos autores proporcionaron las primeras bases metodológicas y estadísticas para su aplicación y análisis. Finalmente, en los años setenta, Miettinen⁶ establece la concepción moderna de este tipo de estudios, presentando las bases teóricas que establecen la estrecha relación que existe entre este tipo de diseño y los estudios tradicionales de cohorte.

Con estos antecedentes es posible afirmar que información derivada de diferentes estudios de casos y controles ha sido notoriamente útil para modificar políticas de salud y avanzar en el conocimiento médico. A este respecto, los estudios de casos y controles se han empleado exitosamente para evidenciar la asociación entre consumo de cigarrillos y el riesgo de cáncer de pulmón,⁷ su interacción con la exposición al asbes-

to con la elevada frecuencia de mesoteliomas,⁷ así como el antecedente de consumo de estrógenos (dietilestilbestrol), durante el primer trimestre del embarazo, por las madres de adolescentes en las que se identificó cáncer de vagina.⁸ Si bien se pudiera pensar que el diseño de cohorte conjunta los factores idóneos para la observación epidemiológica, su realización está seriamente limitada por la ausencia de poblaciones especiales en quienes construirla y, frecuentemente, por la carencia de tiempo o recursos financieros necesarios para estudiar los grandes grupos poblacionales que se requieren para el estudio de enfermedades poco frecuentes; por esta razón, los estudios de casos y controles se constituyen en una alternativa costo-efectiva para identificar factores de riesgo y generar hipótesis para estudios subsecuentes; al respecto, tiene diversas ventajas y desventajas que se resumen en el cuadro I.

Los estudios de casos y controles representan una estrategia muestral, en la que de manera característica se selecciona a la población en estudio con base en la presencia (caso) o ausencia (control o referente) del evento de interés. Es común que se utilicen sistemas de registro de eventos relacionados con la salud, registros de padecimientos, listados de pacientes hospitalizados, etcétera, para identificar y seleccionar de

(1) Centro de Investigación en Salud Poblacional. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

Cuadro I
VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ESTUDIOS
DE CASOS Y CONTROLES

Ventajas

1. Útiles para estudiar problemas de salud poco frecuentes
2. Indicados para el estudio de enfermedades con un largo periodo de latencia
3. Suelen exigir menos tiempo y ser menos costosos que los estudios de cohorte
4. Caracterizan simultáneamente los efectos de una variedad de posibles factores de riesgo del problema de salud que se estudia
5. No es necesario esperar mucho tiempo para conocer la respuesta
6. Requiere de menor número de sujetos en quienes se puede profundizar
7. Estima cercanamente el riesgo relativo verdadero, si se cumplen los principios de representatividad, simultaneidad y homogeneidad

Desventajas

1. Especialmente susceptible a sesgos porque:
 - La población en riesgo a menudo no está definida (a diferencia de los estudios de cohorte)
 - Los casos seleccionados por el investigador se obtienen a partir de una reserva disponible
 - Es difícil asegurar la comparabilidad de factores de riesgo poco frecuentes
 - Pueden generar frecuentemente sesgos de información, debido a que la exposición –en la mayoría de los casos– se mide, se reconstruye o se cuantifica, después del desarrollo de la enfermedad
 - Se puede introducir un sesgo de selección, si la exposición de interés determina diferencialmente la selección de los casos y los controles
2. El riesgo o la incidencia de la enfermedad no se puede medir directamente, porque los grupos están determinados no por su naturaleza sino por los criterios de selección de los investigadores
3. Si el problema de salud en estudio es muy prevalente (mayor de 5%), la razón de momios no ofrece una estimación confiable del riesgo relativo
4. No sirven para determinar otros posibles efectos de una exposición sobre la salud, porque se ocupan de un solo resultado
5. Inapropiados cuando la enfermedad bajo estudio se mide en forma continua

manera costo-efectiva los casos; también, que una vez delimitada la población fuente –definida como aquella de donde se originan los casos–, se utilice esta misma para la selección de los controles; estos últimos deberán representar de manera adecuada a los miembros de la población fuente que no desarrollaron el evento en estudio. Una vez seleccionados los casos y los controles se compara la exposición relativa de cada grupo a diferentes variables o características que pueden tener relevancia para el desarrollo de la condición o enfermedad.

En teoría, los estudios de casos y controles se basan en la identificación de los casos incidentes en una determinada población durante un periodo de observación definido, tal y como se lleva a cabo en los es-

tudios de cohorte. La diferencia estriba en que en el estudio de casos y controles se identifica la cohorte, se identifica a los casos y se obtiene una muestra representativa de los individuos en la cohorte que no desarrollaron el evento en estudio; esto último tiene el propósito de estimar la proporción de individuos expuestos y no expuestos en la cohorte o población base, evitando de esta manera la necesidad de determinar la presencia de la exposición en todos los miembros de la población o cohorte en estudio.⁹

En este sentido, la principal diferencia entre los diseños de cohorte y de casos y controles se encuentra en la selección de los sujetos de estudio. Un estudio de cohorte selecciona sujetos a partir de la exposición; se parte de un grupo de individuos inicialmente exentos de la enfermedad o evento de estudio y se les sigue en el tiempo, con el fin de registrar la ocurrencia del evento. En contraste, en el estudio de casos y controles se selecciona a los sujetos de estudio en función de la presencia o ausencia de la enfermedad o evento en estudio. Esto es lo que constituye el paradigma de este tipo de diseños, y repercute ampliamente en su interpretación, aplicación y principales limitantes.

En los estudios de cohorte se comparan dos o más grupos de exposición y se estima la posibilidad o riesgo de tener el evento o enfermedad en función de la condición o exposición estudiada, es decir, se parte de la causa al efecto. A diferencia de los estudios de casos y controles, en los que se compara un grupo de sujetos con el evento en estudio y un grupo control o referente (sin el evento en estudio) y, posteriormente, se estiman en estos grupos las diferencias en la exposición (figura 1); consecuentemente, en este tipo de estudios se parte del efecto en busca de la posible causa, por lo que se considera que no cuentan con una relación de causa-efecto correcta y, por esta razón, pueden ser susceptibles a diferentes errores o sesgos en su interpretación. Otra limitación de estos estudios es que, en general, no se pueden estimar de manera directa las medidas de incidencia o prevalencia que tradicionalmente se obtienen en los estudios de cohorte o transversales.

En los estudios de casos y controles sólo es posible estimar seudotasas, conocidas como momios, mismas que indican la frecuencia relativa de la exposición o condición en estudio entre los casos y los controles; la seudotasa de exposición en los casos se estima dividiendo los casos expuestos sobre los no expuestos; de manera similar, la seudotasa de exposición en los controles se estima dividiendo los controles expuestos entre los no expuestos, el cociente de estas seudotasas se conoce como la razón de momios (RM) o momios relativos. La razón de momios bajo ciertas suposiciones que se detallan más adelante, puede ser

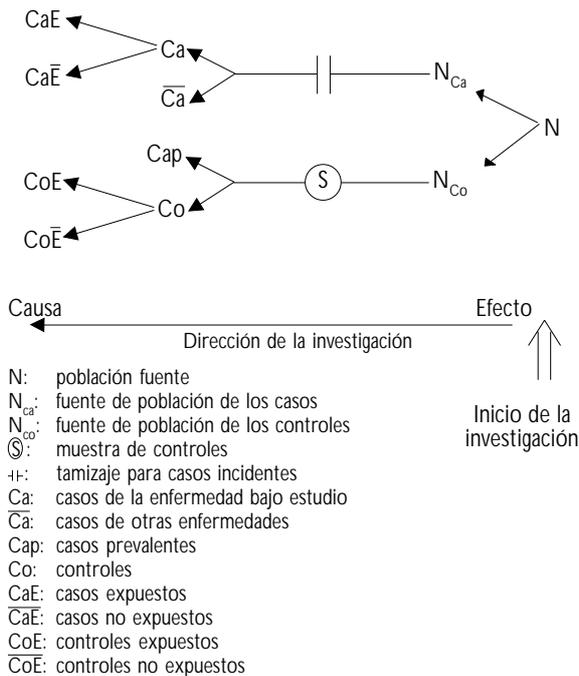


FIGURA 1. DISEÑO CLÁSICO DE UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

un estimador no sesgado de la razón de tasas de incidencia o del riesgo relativo –la medida de asociación que tradicionalmente se deriva de los estudios de cohorte y que se utiliza para valorar la asociación entre una exposición y un evento en este tipo de estudios.

Estimación del riesgo relativo y fuente de obtención de casos

Actualmente se reconoce que la razón de tasas de incidencia es la mejor medida de riesgo, esto es, la probabilidad de sufrir un evento; y que la razón de incidencia acumulada es una buena medida para conocer en términos “relativos” lo que aumenta o disminuye dicho riesgo en presencia o ausencia de cierta exposición o condición. Sin embargo, con fines de reconocimiento de causas, resulta de suma importancia práctica la estimación de la razón de momios que se obtiene en los estudios de casos y controles, que en circunstancias específicas se considera como un buen estimador del riesgo relativo (RR). Los estudios de casos y controles se pueden conceptualizar como una estrategia metodológica para estudiar una cohorte; dentro de este contexto pueden existir diferentes alternativas para la selección de los casos. La situación ideal es la que

más se acerca a la cohorte, siguiendo el paradigma de los estudios longitudinales; en este sentido, se recomienda seleccionar a los casos conforme se diagnostican y aparecen en el sistema de registro utilizado, es decir, la población de casos queda compuesta principalmente por casos incidentes o casos nuevos de diagnóstico reciente. Así, en el extremo opuesto del paradigma, lo que se podría considerar como menos recomendable es seleccionar a los casos existentes en un punto en el tiempo, es decir, a los casos prevalentes o casos sobrevivientes al momento de iniciar el estudio. A continuación se describen algunas de las diferentes opciones en la selección de casos.

Utilización de casos incidentes con periodos de exposición o latencia prolongados. La razón de momios tiende a parecerse al RR cuando los casos del estudio son incidentes y la exposición que la precede es de larga duración. Este tipo de casos tiene tres ventajas en comparación con los casos prevalentes: a) se puede disminuir el sesgo de memoria porque el sujeto puede recordar mejor la experiencia pasada por ser más reciente; b) además, la supervivencia no está condicionada por los factores de riesgo como pudiera ocurrir en los casos prevalentes, y c) es menos probable que el estatus de enfermedad pueda modificar la exposición que se está estudiando; por ejemplo, asociación entre infección por virus de papiloma humano y cáncer cervical.¹⁰

Utilización de casos prevalentes con periodos de exposición prolongados. La razón de momios se parece al riesgo relativo si, a pesar de utilizar casos prevalentes, el periodo de exposición es muy largo y la enfermedad no afecta el estado de exposición. Los casos prevalentes pueden ser incluidos especialmente cuando no se dispone de casos nuevos porque la enfermedad es muy rara y tiene baja letalidad, y cuando la exposición no modifica el curso clínico (sobrevida) de la enfermedad, como es el caso de enfermedades de predisposición genética. Ejemplo, gen BC y cáncer de mama.¹¹

Utilización de casos incidentes y periodos de exposición muy cortos. La razón de momios es similar al riesgo relativo cuando el periodo de riesgo es muy corto, y se utilizan casos incidentes. Ejemplo, un brote de intoxicación alimentaria.¹²

Utilización de casos prevalentes. La razón de momios se aproxima al riesgo relativo cuando la prevalencia de casos es muy pequeña, sólo si el evento resultado no está relacionado con la supervivencia antes de la selección, condición o exposición, y si la enfermedad no afecta el estado de exposición. Ejemplo, mesotelioma y exposición al asbesto.¹³

Utilización de casos o controles fallecidos. La inclusión de sujetos muertos sólo se justifica en algunas exposi-

ciones que se puedan cuantificar mediante el uso de fuentes secundarias de datos de alta calidad, como pudiera tratarse de historias clínicas o registros de fuentes de información ocupacional. En este caso, como no están siendo estudiados factores pronósticos y de sobrevivencia –como pudiera ser un objetivo de un estudio de cohorte–, si el individuo está vivo o muerto carece de relevancia.

Selección de los controles

El grupo control o referente se utiliza fundamentalmente para estimar la proporción de individuos expuestos y no expuestos en la población base que da origen a los casos. Por esta razón, los procedimientos para la selección de los controles quedarán definidos en la medida que se expliciten claramente los criterios de selección de los casos, así como de la población de donde se originan éstos. Generalmente, el grupo control más apropiado corresponde a la subpoblación de individuos que está en riesgo de desarrollar el evento en estudio y de los cuales se puede asegurar, con relativa certeza, que en el caso teórico de que desarrollaran el evento o enfermedad en estudio quedarían incluidos, dentro de la población en estudio, en el grupo de casos.

Cuando los casos se obtienen de una población claramente definida en tiempo, espacio y lugar, y éstos constituyen un censo de los eventos en estudio o una muestra representativa de los mismos, la selección de controles se puede realizar mediante un muestreo aleatorio simple de la población base. En este caso, la selección es un simple procedimiento técnico que no introduce ningún sesgo más allá de los errores muestrales que pudieran existir al utilizar la totalidad de la base poblacional como marco muestral para la selección de los controles. Como ejemplo de esta situación podemos citar el estudio realizado en la ciudad de México por Romieu y colaboradores.¹⁴ En el mencionado estudio, los autores conformaron el grupo de casos con una muestra representativa de los casos de cáncer de mama diagnosticados en la ciudad de México durante 1990 a 1992. Para la selección del grupo control seleccionaron una muestra representativa de las mujeres residentes en la ciudad de México durante el mismo periodo en el que se seleccionaron los casos. La suposición en lo que se refiere al grupo control es que, en caso de que las mujeres seleccionadas en este grupo hubiesen sido diagnosticadas con cáncer de mama, éstas habrían sido detectadas y podrían haber sido estudiadas como casos. Si esta suposición se cumple, podemos entonces afirmar que el grupo control seleccionado representa adecuadamente a la po-

blación base y puede ser utilizado para hacer inferencias válidas sobre la proporción relativa de sujetos expuestos y no expuestos en la población base que dio origen a los casos.

En otro estudio, también realizado en la ciudad de México, Pérez-Padilla y colaboradores¹⁵ reportaron resultados sobre los factores de riesgo para enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los casos en este estudio fueron definidos como mujeres con diagnóstico reciente de EPOC, que acuden para atención médica al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Puesto que el INER es un centro nacional de referencia para padecimientos pulmonares en México, la población que acude a este centro hospitalario en busca de atención médica no está bien caracterizada, razón por la cual los autores no lograron definir una población base en tiempo, espacio y lugar, que les permitiera realizar directamente la selección de los controles. Para superar este problema los autores eligieron como controles a otros pacientes que acuden al INER en busca de atención médica, pero por otros padecimientos no relacionados con el EPOC. En este caso, la suposición de que el grupo control representa adecuadamente la base de donde se originaron los casos de EPOC, se cumple siempre y cuando se pueda suponer que, en caso hipotético de haber desarrollado EPOC, en lugar del padecimiento que los llevó al INER, los controles también habrían acudido al INER y habrían sido incluidos en la lista de casos. En la medida en que esta suposición se cumpla, el grupo control será adecuado para estimar la proporción de expuestos y no expuestos en la población base que dio origen a los casos.

Por lo tanto, las consideraciones básicas para la selección de los controles incluyen:

1. Los controles deben ser seleccionados de la misma base poblacional (de la cohorte imaginaria) de donde se originaron los casos. Operacionalmente este último concepto quiere decir que en el supuesto de que el control desarrollara la enfermedad o evento en estudio, éste necesariamente tendría que aparecer en la lista de casos.
2. Los controles deben ser seleccionados independientemente de su condición de expuestos o no expuestos para garantizar que representen adecuadamente a la población base. Esto último se logra siempre y cuando la condición de exposición no determine la posibilidad de que un individuo sea o no incluido en el estudio como control, lo que implica que las fracciones muestrales para los controles expuestos y no ex-

- puestos, aunque la mayor parte de las veces desconocidas por el investigador, deben ser las mismas. En la medida en que éstas difieran, se introducirá un sesgo de selección y se comprometerá la validez interna de la investigación.
3. La probabilidad de selección para los controles debe ser proporcional al tiempo que el sujeto permaneció elegible para desarrollar el evento o enfermedad en estudio. Así, un individuo que migró o que falleció durante el estudio dejará de ser elegible como control. Una manera de operacionalizar este concepto es seleccionando un control del grupo de individuos elegibles cada vez que se detecta o selecciona un caso; esto se conoce como selección por grupo en riesgo. En teoría, utilizando este esquema de selección se asegura que los controles están en riesgo de desarrollar el evento en el momento en que son seleccionados. Este esquema también indica que un sujeto seleccionado como control en una etapa temprana del estudio, podría también ser seleccionado como caso en etapas posteriores del estudio.
 4. En la selección de los controles se debe evitar, en la medida de lo posible, los factores de confusión. Se espera que el grupo control sea similar al grupo de casos en lo que se refiere a otras variables que pudieran ser factores de riesgo para el desarrollo del evento y al mismo tiempo estar asociados con la exposición. Una estrategia frecuentemente utilizada para lograr este requisito es el pareamiento o igualación de atributos. Este esquema de selección implica un segundo requisito de elegibilidad para el control. Por ejemplo, si al seleccionar el control se decidiera aparear por edad y género, además de cumplir el criterio de estar en riesgo deberá cumplir el criterio de ser del mismo género y grupo de edad.
 5. La medición de variables debe ser comparable entre los casos y los controles. Todos los procedimientos para medir la exposición o los factores de confusión potenciales deben ser aplicados, reportados y registrados de la misma manera en casos y controles.

En este contexto, existen diferentes posibilidades y fuentes de obtención de controles, a saber:

Con base poblacional. Si los casos representan una muestra de todos los casos que ocurren en una población identificada y definida claramente en tiempo y espacio, y los controles se muestrean directamente de

esta misma población, los controles son definidos como base poblacional. Este tipo de controles son más factibles de utilizar cuando se toman casos de registros poblacionales o se cuenta con los suficientes recursos para obtenerlos directamente, como se ejemplifica en el cuadro II.

Controles vecindarios. Este tipo de controles puede ser utilizado cuando los investigadores deciden comparar los casos pareando con sus respectivos controles vecindarios. Es decir, después de que se identifica un caso, se seleccionan al azar uno o más controles que viven en la misma zona de residencia que los casos. Este tipo de controles puede generar sesgos de selección, ya que no siempre se puede asumir que son una fuente confiable de representación de la base poblacional de donde se originaron los casos.

Controles hospitalarios. Son sujetos que acuden al mismo hospital donde se realizó la selección de los casos, pero acuden a este sitio por un padecimiento diferente. La principal limitación de este grupo control es que puede existir una relación entre la exposición en estudio y la causa de demanda de atención. Es decir, en este tipo de controles los investigadores raramente pueden estar seguros de que la exposición no está re-

Cuadro II EJEMPLO DE CASOS Y CONTROLES CON BASE POBLACIONAL

| | |
|--------------------|--|
| Objetivo | Evaluar la calidad del Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cervical (PDOCC) en el área metropolitana de la ciudad de México |
| Material y métodos | Casos y controles con base poblacional. Selección de 513 casos de Cáncer de Ovario de ocho hospitales del área metropolitana de la ciudad de México y 1 007 mujeres seleccionadas de un muestreo aleatorio de 6 220 viviendas de la ciudad de México |
| En teoría: | <ul style="list-style-type: none"> • La muestra de estudio se obtuvo a partir de la población de la que se obtienen todos los casos incidentes • Los controles se eligieron aleatoriamente entre los miembros de la misma población sin la enfermedad • Aun cuando los casos se identificaron en ocho hospitales es razonable suponer que representan los casos en el área geopolítica de estudio |
| Resultados | <p>El PDOCC en la ciudad de México carece de efecto (RM = 0.95; IC 95% 0.76 - 1.19).</p> <p>El PDOCC en la ciudad de México tiene un efecto si las mujeres asisten sin síntomas ginecológicos (RM= 0.51; IC 95% 0.39 - 0.67)</p> |

Fuente: referencia 16

lacionada con la enfermedad o el motivo de hospitalización. Por ello se necesita utilizar una variedad de diagnósticos posibles cuando se decide utilizar este tipo de controles, esto con el fin de eliminar sesgos de selección ocasionados al atenuar los efectos de incluir un grupo diagnóstico específico que puede estar relacionado con la exposición en estudio. Es decir, es probable que al padecer algún tipo de enfermedad difieran de los individuos sanos en una serie de factores que tienen relación con el proceso de enfermar, como pueden ser mayor prevalencia en el consumo de tabaco, alcohol o deficientes hábitos dietéticos, y estos factores pueden estar relacionados directa o indirectamente con la exposición en estudio.

Controles seleccionados aleatoriamente de números telefónicos. Frecuentemente utilizado en países desarrollados, es un muestreo de viviendas basado en una selección aleatoria del listado de números telefónicos de un área geopolítica. Cuenta con diversas limitaciones que incluyen la probabilidad diversa de contactar los sujetos elegibles, porque en las viviendas varía el número de personas que residen en la misma y es variable la cantidad de tiempo para que algún sujeto esté en casa. Otras limitaciones importantes son la cantidad de tiempo invertido para contactar a la población objetivo, que puede requerir adicionalmente de varias llamadas, así como la inclusión de números no residenciales que puede afectar la tasa de respuesta. La existencia de diversos números telefónicos en una misma casa y que utilicen contestadoras automáticas plantea problemas adicionales. En nuestro país la limitante más importante es el gran número de viviendas sin teléfono.

Controles con otras enfermedades de un registro poblacional. Para la obtención de este tipo de controles se pueden utilizar registros de base poblacional como los registros de tumores, de sistemas de vigilancia epidemiológica o de estadísticas vitales (fallecidos), de hospitales, de centros de atención primaria, de empresas y compañías de seguros, entre otros. La ventaja es la procedencia de una misma base poblacional, pero se debe tener cuidado para excluir algunos diagnósticos que puedan estar relacionados con la exposición.

Controles de amigos o familiares. Son personas relacionadas con los casos. Este grupo presenta la ventaja de reducir los costos y tienen una elevada probabilidad de que provengan de una misma base poblacional que los casos. Sin embargo, su principal inconveniente es el potencial riesgo de sobrepareamiento por algunos factores de exposición, dado que algunos hábitos de vida son compartidos, por lo que frecuentemente puede estar subestimado el posible efecto. Sin embargo, para trabajos en los que se estudian factores genéticos pueden constituir un buen grupo control.

Controles obtenidos del registro de mortalidad. En este caso los controles no son seleccionados directamente de la base poblacional, que necesariamente son personas vivas, pero siendo otro tipo de muertes que se presentan en la base poblacional, este tipo de controles pueden ser útiles si la distribución de la exposición entre los grupos es similar a la de la población fuente. Consecuentemente, este tipo de controles debe restringirse a las categorías de muerte que no están relacionadas con la exposición. Como había sido señalado previamente, estos controles son útiles cuando se ponen en práctica estudios de mortalidad proporcional.

Uso de controles del mismo tipo o controles de diferentes tipos. Múltiples controles de una misma base poblacional, tales como dos o más controles por cada caso, se pueden utilizar para incrementar el poder de estudio. Sin embargo, se acepta que se gana incremento en el poder solamente hasta un índice de un caso por cada cuatro controles.¹⁷ Otra posible situación es la de utilizar *múltiples controles de diferentes tipos*. Se puede uno encontrar frecuentemente con la disyuntiva de que la exposición de los controles hospitalarios usados en el estudio no representa la exposición "esperada" para personas no enfermas. En este caso, se puede elegir utilizar un grupo adicional de controles vecindarios o poblacionales, en espera de que los resultados obtenidos cuando los casos se comparan con controles hospitalarios sean similares a los resultados obtenidos cuando se comparan con otro tipo de controles. El problema es que si los hallazgos difieren, la razón de la discrepancia no se puede identificar fácilmente.

Métodos en la selección de casos y controles

Pareamiento. Es la selección de controles en función de una o varias características comunes a los casos, como el sexo, la edad y la condición socioeconómica, entre otras. Tiene como ventajas aumentar la eficiencia estadística, y disminuir el sesgo asociado a factores de confusión conocidos. Puede asegurar la homogeneidad por edad y sexo, y facilitar la comparación de casos y controles en presencia de exposiciones que varían con el tiempo. Dentro de las ventajas prácticas se encuentra la mayor facilidad de identificar a los controles. Asimismo, existen dos tipos fundamentales de pareamiento: individual o grupal (pareamiento por grupos de frecuencia). Esta estrategia facilita la detección de una interacción entre la exposición y el factor por el que se pareo, siempre que éste tenga un gran efecto sobre el riesgo de padecer la enfermedad y sea poco frecuente en la población.

Dentro de las desventajas de parear en un estudio de casos y controles se encuentra la de no poder analizar el posible efecto de riesgo de una variable de pareamiento, porque, por definición, son iguales para casos y controles. Asimismo, otra posible desventaja es la de sobrepareamiento, que consiste en reducción de la eficiencia del estudio, y se genera porque se para por una variable que es una condición intermedia en el camino causal entre exposición y enfermedad.

Es necesario destacar que los controles brindan información acerca de la distribución de la exposición en la cohorte de donde se originan los casos, y la exposición del control es relevante sólo para el día en que se haga un muestreo. Sin embargo, podemos afirmar que, en relación con la medición de la exposición, este tipo de estudio puede ser evaluado en forma retrospectiva o prospectiva. En forma retrospectiva, cuando los casos y controles son identificados en el presente y los factores de riesgo son determinados de la historia de los sujetos bajo estudio (historias clínicas o entrevistas para cuantificar eventos pasados).

En casos especiales, este diseño de estudio puede ser prospectivo; por ejemplo, cuando los casos y controles potenciales fueron identificados en el pasado y la exposición se determina posteriormente (utilizando, por ejemplo, un banco de sueros). Finalmente, si ambos, el evento resultado y los factores de exposición, son determinados al mismo tiempo, y los investigadores no conocen la condición de caso o no caso, se puede considerar como un estudio transversal.

Variantes del diseño de casos y controles

Los casos como los controles, en teoría, deben tener características de representatividad, simultaneidad y homogeneidad. Representatividad significa que los casos deben representar a todos los casos existentes en un tiempo determinado, y que los sujetos que se

seleccionen como controles debieran representar en el estudio a los sujetos que se pueden convertir en casos, y proceder de la misma base poblacional. Asimismo, simultaneidad significa que los controles deben obtenerse en el mismo tiempo de donde surgieron los casos. Finalmente, homogeneidad significa que los controles se deben obtener de la misma cohorte de donde surgieron los casos e independientemente de la exposición bajo estudio.

Estas tres características se describen en el cuadro III, donde se observan las limitaciones inherentes que por definición tienen las diversas variantes de diseños de casos y controles, y donde cualquier factor que se aleje de estos principios producirá que la medida de efecto $-RM-$ se sobre o subestime, afectando la validez del estudio.

Durante los últimos años se ha avanzado considerablemente sobre los aspectos metodológicos de los estudios de casos y controles; en particular se ha conceptualizado más claramente la estrecha relación que existe entre estos estudios y los de cohorte, lo que ha permitido el desarrollo de esquemas de muestreo del tipo de casos y controles, con el fin de reducir los costos que implica la realización de los grandes estudios de cohorte. Recientemente se han propuesto y formalizado, desde el punto de vista estadístico, variantes que inciden sobre la selección de los casos o la definición del grupo control; a continuación se describen las más utilizadas.

- *Estudios caso-cohorte.* En esta variante, la definición de casos y controles se encuentra anidada en una cohorte fija, bien definida en tiempo, espacio y lugar, en la cual existe el interés de estimar la razón de incidencia acumulada y es razonable asumir que todos los miembros de la cohorte tendrán el mismo tiempo de seguimiento. Para realizar un estudio de caso-cohorte se requiere llevar a

Cuadro III
CONDICIONES DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

| Tipo de estudio de casos y controles | Representatividad | | Simultaneidad | Homogeneidad |
|--|-------------------|---|---------------|--------------|
| | Casos | Controles | | |
| Caso-cohorte | Sí | Sí | Asegurada | Definitiva |
| Caso-caso | Azar | Azar | Asegurada | Definitiva |
| Casos y controles anidado en una cohorte | Sí | Sí | Asegurada | Definitiva |
| Casos y controles con base poblacional | Azar | Sí | Posible | Posible |
| Casos hospitalarios y controles con base poblacional | No | Sí, siempre que se obtengan de un marco muestral de la población de la que surgen los casos | Desconocida | Desconocida |
| Casos hospitalarios y controles vecindarios | No | No | Desconocida | Desconocida |
| Casos y controles hospitalarios | No | No | Desconocida | Desconocida |

cabo los pasos que se describen en la figura 2. En un primer tiempo se define la cohorte o población en estudio; en un segundo paso se selecciona el grupo control que se utilizará para estimar la proporción de individuos expuestos y no expuestos que se encuentran en riesgo de desarrollar el evento al inicio del estudio y, posteriormente, se realiza el seguimiento de la cohorte, con el fin de detectar los eventos (casos incidentes) que se desarrollan a lo largo del tiempo y caracterizarlos en términos de su pertenencia al grupo expuesto o no expuesto. Es evidente que al usar este tipo de selección, un sujeto inicialmente identificado como control podría desarrollar el evento de interés durante el seguimiento y ser seleccionado como caso. Esta última situación, cuando ocurre con frecuencia, puede convertirse en una limitante importante y comprometer el poder estadístico del estudio. Por esta razón este tipo de estrategia se recomienda para el estudio de enfermedades poco frecuentes, en cohortes fijas, claramente definidas, donde la determinación de la exposición en todos los miembros de la cohorte resultaría muy costosa (cuadro IV).

- *Estudios de casos y controles anidado o de grupo de riesgo.* En esta variante se utiliza un esquema de muestreo conocido como de grupo de riesgo, ya que la elegibilidad de un individuo como control depende de que éste se encuentre en riesgo,

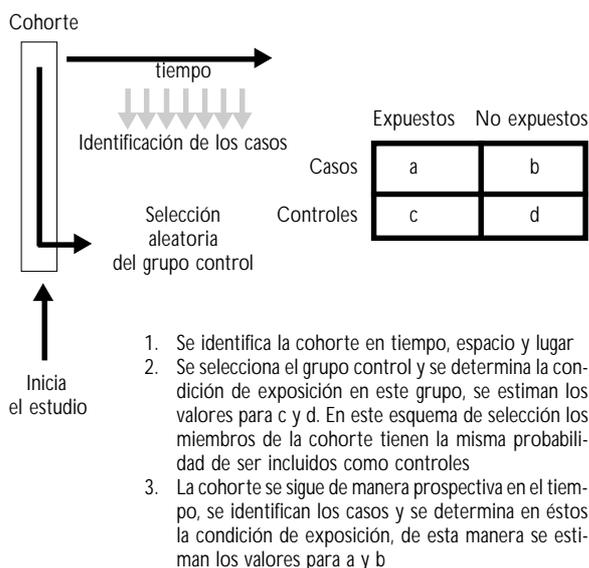


FIGURA 2. DISEÑO DE CASOS Y CONTROLES DE TIPO CASO-COHORTE

Cuadro IV
EJEMPLO DE ESTUDIO DE CASO-COHORTE

Objetivo
Investigar si las características antropométricas se relacionan con cáncer de próstata (CP)

Material y métodos
Estudio de cohorte con una medición basal en 1986 de 58 279 hombres entre 55-69 años. Después de 6.3 años de seguimiento, analizaron 681 casos, de CP y 1 565 miembros de la subcohorte. Se excluyó a hombres con medidas antropométricas incompletas

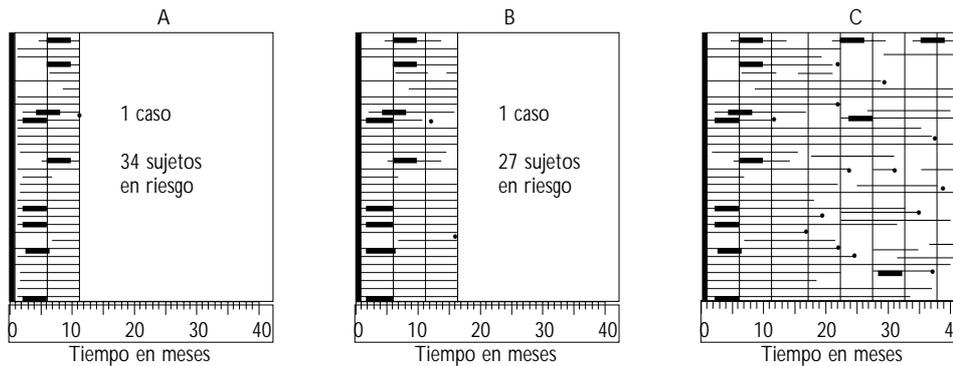
Exposición
Se estimó el índice de composición corporal a la edad de 20 años en relación con la medición basal

Resultados
El índice de masa corporal (IMC) no se asoció significativamente con cáncer de próstata. Sujetos con IMC a los 20 años <19 fueron categorizados como referencia. Con IMC entre 19-20, la RM fue de 1.06; entre 21-22 fue de 1.09; entre 23-24, de 1.39 y, finalmente, IMC >25 tuvo una RM de 1.33. La tendencia de riesgo, sin embargo, fue significativa ($p=0.02$)

Conclusiones
Los hallazgos sugieren que el IMC en adultos jóvenes puede ejercer un efecto sobre el riesgo posterior de cáncer de próstata

* Fuente: referencia 18

es decir, sea miembro de la cohorte en el momento en que se selecciona o identifica el caso. Los casos y el conjunto de individuos en riesgo que no desarrollaron el evento constituyen el grupo de riesgo. En esta variante de casos y controles es frecuente asumir que la selección de los casos y controles se realiza anidada dentro de una cohorte dinámica, donde los sujetos de estudio permanecen en la cohorte durante tiempos variables y en los que la exposición puede tomar valores diferentes en el tiempo. Para realizar un estudio de casos y controles anidado se requiere llevar a cabo los pasos que se describen en la figura 3. En un primer tiempo se define de manera conceptual la cohorte o población en estudio; se realiza el seguimiento de la misma con el fin de detectar los eventos que ocurren (casos incidentes) a lo largo del tiempo, y cada vez que se selecciona o se identifica un caso se selecciona uno o varios controles de la población que en ese momento particular se encontraba en riesgo de desarrollar el evento en estudio. Es evidente que al usar este tipo de selección, un sujeto inicialmente identificado como control podría desarrollar el evento de interés durante el seguimiento y posteriormente ser seleccionado como caso. Esta situación



En los paneles A, B y C se representa gráficamente la realización de un estudio de casos y controles anidado en una cohorte dinámica. En el tiempo 0 se definen los criterios de elegibilidad para la cohorte. En el panel A se observa que el primer caso incidente se detecta a los 10 meses de haber iniciado el estudio; en ese momento en la cohorte existían en riesgo 34 sujetos; este grupo forma la población base para la selección de los controles, es decir, el grupo de riesgo. En el panel B se observa que el segundo caso se detecta a los 16 meses de seguimiento y que el grupo de riesgo ha variado en su composición; en este punto en el tiempo existen 27 sujetos elegibles como controles. Finalmente en el panel C se presenta el resultado final de la definición variable de los grupos de riesgo, que cambia conforme ocurren y se selecciona a los casos.

FIGURA 3. DISEÑO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADO O DE GRUPO DE RIESGO

en general ocurre con poca frecuencia. Sin embargo, en ese diseño en particular podría ocurrir que un individuo fuera inicialmente seleccionado como control y posteriormente como caso. Esta situación no es fuente de error o de sesgo, ya que en los estudios de cohorte un mismo individuo puede contribuir tanto al numerador como al denominador y esta misma situación se mantiene en este tipo de estrategia. El diseño de casos y controles anidado, o de grupo de riesgo, se recomienda para el estudio de enfermedades poco frecuentes, en cohortes dinámicas en las que la determinación de la exposición y sus cambios en el tiempo, en todos los miembros de la cohorte, resultaría muy costosa (cuadros V y VI).^{19,20}

- *Estudios de caso-caso.* Este tipo de diseño es una manera científica de cuestionar y responder la pregunta ¿estuvo el sujeto haciendo algo inusual justo antes del inicio de la enfermedad o evento de estudio? Para responder esta pregunta, se necesita hacer la comparación entre el mismo individuo, esto es, en este diseño se compara la exposición a ciertos agentes durante el intervalo en que el evento no ha ocurrido (periodo de control), con la exposición durante el intervalo en que el evento ocurre (periodo de riesgo). En realidad este tipo de diseño se puede conceptualizar como un estudio de casos y controles pareado, en donde cada uno de los individuos sirve como su propio control.²¹ Pueden existir diversos eventos de exposición también conocidos como periodo de efecto

Cuadro V EJEMPLO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADOS EN UNA COHORTE

Objetivo

Evaluar la posible asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y cáncer de estómago en una cohorte de 5 908 hombres japoneses-estadunidenses de Hawaii

Periodo de estudio

1967 – 1970

Banco de sueros

Alicuotas obtenidas en cada sujeto al inicio del estudio

Número de casos reportados en 1989

109 casos de cáncer gástrico diagnosticados histopatológicamente 20 años después

Exposición

Presencia de anticuerpos IgG a *Helicobacter pylori*

Selección de controles

Muestreo aleatorio pareado por edad

Resultados

94% de prevalencia en casos
76% de prevalencia en controles
RM= 6.0; IC 95% 2.1 - 17.3

Conclusiones

Infección con *H. pylori* se asocia estrechamente a un incremento de riesgo de cáncer gástrico

* Fuente: referencia 19

de la exposición, que constituyen la fase de alteración de riesgo en una población, y que es la diferencia entre el tiempo mínimo transcurrido antes del impacto o evento y el tiempo máximo

remanente. En esta variante de estudios de casos y controles, la longitud del periodo de efecto y su periodo de riesgo puede ser decidida empíricamente. Sin embargo, este periodo es crítico, porque la sobre o subestimación de la duración puede diluir la posible asociación. Un ejemplo de este tipo de diseño²² se presenta en el cuadro VII y figura 4. Para el análisis se utiliza el mismo método de un estudio de casos y controles pareado, pero en lugar de caso se utiliza el periodo de riesgo en com-

Cuadro VI
EJEMPLO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADO EN
UNA COHORTE DINÁMICA

Objetivo

Evaluar la relación entre el consumo de estrógenos en la posmenopausia y la incidencia de infarto agudo del miocardio

Periodo de estudio
1978-1984

Población fuente

Mujeres entre 50 y 64 años de edad aseguradas por el Grupo de Cooperación en Salud (*Group Health Cooperative, GHC*) en Seattle, Washington. Este grupo provee a todos sus miembros cobertura total para cualquier evento en salud

Casos

Casos incidentes diagnosticados entre 1978 y 1984
120 mujeres con diagnóstico de infarto agudo del miocardio de primera vez, incluyendo aquellas fallecidas durante la hospitalización

Controles

Mujeres aseguradas durante el periodo de estudio; se seleccionaron al azar siete controles por caso entre las mujeres que estuvieron aseguradas entre 1978 y 1984 y que utilizaron la farmacia durante el mismo periodo que los casos

Exposición

El consumo de estrógenos como terapia de remplazo hormonal en la posmenopausia fue establecido en mujeres que lo utilizaron al menos 12 meses en forma continua desde la prescripción médica. La exposición se obtuvo de la lista de usuarias de la farmacia

Resultados

Consumo de estrógenos conjugados en los casos: 15%
Consumo de estrógenos conjugados en los controles: 18%
Incidencia de infarto agudo del miocardio en mujeres consumidoras de estrógenos conjugados: 6.8
Incidencia de infarto agudo del miocardio en mujeres no consumidoras de estrógenos conjugados: 9.7
Razón de momios para infarto agudo del miocardio entre consumidoras y no consumidoras de estrógenos conjugados fue: RM 0.7; IC 95% 0.4-1.3

Conclusiones

Los datos sugieren que la terapia de remplazo hormonal con estrógenos conjugados se asocia en forma inversa con el riesgo de sufrir infarto agudo del miocardio (estadísticamente no significativa) y es consistente con otros estudios

Fuente: referencia 20

paración con el periodo control. Asimismo, los datos también se pueden analizar utilizando unidades tiempo-persona.

- *Estudios de mortalidad proporcional.* Los casos son definidos como aquellas muertes que ocurren de una fuente poblacional, mientras que los controles no son seleccionados directamente de personas vivas de esta fuente poblacional, sino que son obtenidos de otros tipos de muerte que ocurren en la población base. Rothman²³ establece que este tipo de controles son aceptables sólo si la distribución de la exposición entre los grupos es similar a la que presenta la base poblacional. Consecuentemente, la serie seleccionada como control se deberá restringir a las categorías de muerte que no están relacionadas con la exposición.

Sesgos

El hecho de que casos y controles se seleccionen utilizando diferentes esquemas y que la información se

Cuadro VII
EJEMPLO DE ESTUDIO DE CASO-CASO

Antecedente

La intuición y diversos estudios con limitaciones metodológicas sugieren que eventos de máximo estrés y "enojo" preceden inmediatamente al desarrollo de un infarto agudo del miocardio (IAM)

Material y métodos

Entrevista a 1 623 sujetos, en promedio cuatro días después de un infarto agudo del miocardio

Exposición

1. Características del evento clínico
2. Frecuencia de enojo y estrés durante el año previo
3. Intensidad del enojo, estrés y otros factores desencadenantes 26 horas antes del IAM
4. "Enojo" fue cuantificada con una escala de estrés (autorreporte de siete niveles)
5. Consumo de aspirina

Diseño

Caso-caso, mediante comparación de la ocurrencia de enojo intenso dos horas previas a la ocurrencia del IAM en relación con dos auto-controles ("self-matched") pareados

Resultados

La razón de momios de IAM dos horas después de un episodio de enojo fue: RM=2.3; IC 95% 1.7 - 3.2
Uso regular de aspirina tuvo un menor riesgo (RM=1.4; IC 95% 0.8-2.6) que los no usuarios (RM 2.9; IC 95%= 2.0 - 4.1; $p<0.05$)

Conclusiones

Episodios de máximo estrés y enojo son capaces de desencadenar un evento de IAM, pero la aspirina puede reducir este riesgo

Fuente: referencia 22

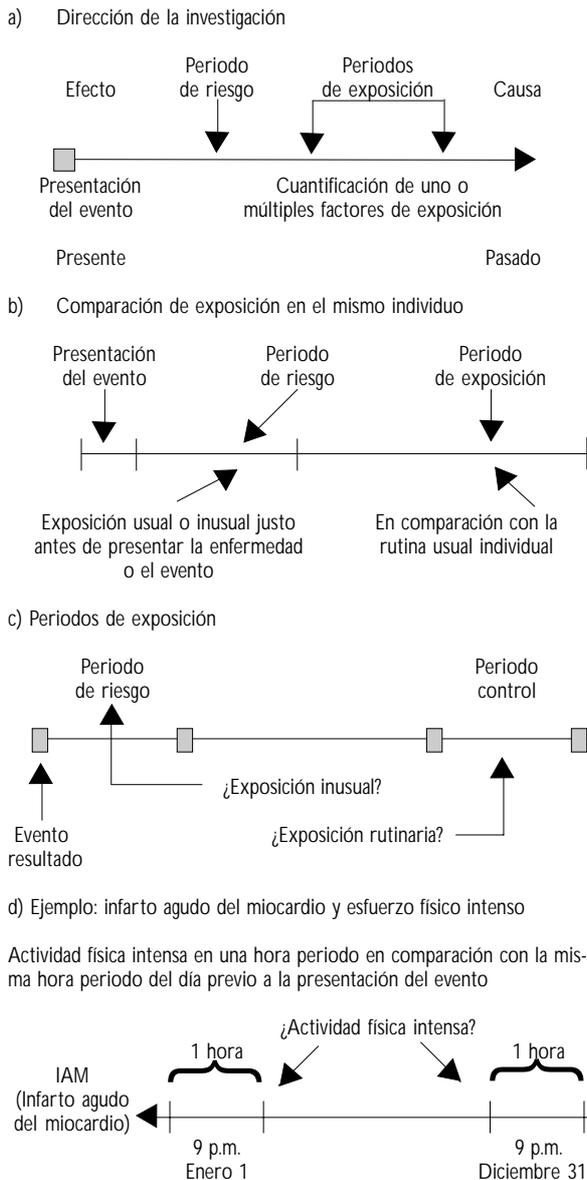


FIGURA 4. DISEÑO CASO-CASO ("CASE-CROSSOVER")

obtenga en la mayoría de las veces de forma retrospectiva, es decir, una vez que ocurrió el evento, hace que este tipo de estudios sean más vulnerables al efecto de diferentes sesgos. La característica que diferencia a los sesgos de los errores aleatorios es que los primeros se refieren a errores que ocurren de diferente manera entre los casos y los controles, lo que hace imposible distinguir entre diferencias reales que pudieran ser atribuidas a la exposición y diferencias espurias, atribuibles a errores metodológicos. En esta sección hare-

mos una breve revisión de los sesgos que se presentan con mayor frecuencia en los estudios de casos y controles.

Sesgos de selección. Puesto que en los estudios de casos y controles se selecciona a los participantes sobre la base de la ocurrencia del evento, este tipo de estudio epidemiológico es particularmente vulnerable a los sesgos de selección, por esta razón es recomendable trabajar con casos incidentes y evitar que la exposición o variables asociadas a ésta determinen o condicionen la participación en el estudio, ya sea como caso o como control. Como ejemplo de este tipo de sesgo se puede citar el estudio que reportó la asociación entre uso de estrógenos de remplazo y aumento en la frecuencia de cáncer endometrial. El sesgo de selección en el mencionado estudio se originó del hecho de que las mujeres que recibían estrógenos de remplazo también estaban sujetas a una vigilancia médica más estrecha, lo que producía que el diagnóstico de cáncer endometrial se realizara con mayor frecuencia en este grupo, en comparación con el grupo que no recibía estrógenos.²⁴ Como resultado de este sobrediagnóstico en el grupo que era usuario de estrógenos, se obtuvo una selección preferencial de los casos de cáncer endometrial expuestos a hormonales de remplazo, lo que condicionó una sobrestimación de la asociación real entre la exposición y la enfermedad.

Los estudios de casos y controles que se basan en poblaciones hospitalarias, pueden también estar sujetos a sesgos de selección con relativa frecuencia. Esto ocurre cuando se selecciona como control otro grupo de padecimientos. Si la exposición en estudio se encuentra asociada con el grupo de padecimientos seleccionado para el grupo control siempre existirá la posibilidad de incurrir en sesgos de selección. Por ejemplo, si analizáramos la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de enfermedad coronaria en un estudio, en el que los casos fueran sujetos que ingresan al servicio de urgencia por enfermedad coronaria, y los controles, sujetos que ingresan al mismo servicio, pero por trauma agudo, se podría presentar un sesgo de selección. Este podría ocurrir si el consumo de alcohol fuera un factor que estuviera relacionado con la ocurrencia de trauma agudo. Esta asociación condicionaría una sobreselección de sujetos expuestos al alcohol en el grupo control, ocasionando una diferencia espuria entre casos y controles.

Otra fuente de sesgo de selección puede ser la *no respuesta* en alguno de los grupos. Cuando la tasa de *no respuesta* es diferente entre casos y controles y, además, ésta difiere entre expuestos y no expuestos,

se puede introducir un sesgo. En estudios donde los casos son obtenidos de fuentes hospitalarias, las condiciones de invitación y convencimiento son más favorables y se logran mejores tasas de respuesta de las que generalmente se logran para el grupo control; sin embargo, esta tasa diferencial de participación para casos y controles será una fuente de sesgo, siempre y cuando las tasas de participación para sujetos expuestos y no expuestos sean diferenciales. Este tipo de sesgo se puede introducir cuando el personal de campo conoce la hipótesis en estudio y realiza un esfuerzo mayor para lograr la participación de casos o controles con la exposición de interés.

Otro tipo de sesgo de selección es el que se puede introducir al estudiar casos prevalentes. Los casos prevalentes representan los sujetos con la enfermedad en estudio, que sobrevivieron hasta el momento en que se inicia la investigación y, en general, en este grupo hay alta proporción de sujetos que cursaron con la forma más benigna de la enfermedad. Si la exposición estuviese asociada no sólo con la ocurrencia de la enfermedad, sino también con la sobrevida, el uso de casos prevalentes podría conducir a conclusiones erróneas sobre la relación entre exposición y enfermedad.

Sesgos de información. Los estudios de casos y controles están propensos a sesgos que se introducen en el proceso de medición de la exposición, porque ésta se mide en forma retrospectiva, después del inicio de la enfermedad o del evento en estudio, esto es: a) la existencia del evento puede tener un efecto directo sobre la exposición (causalidad inversa); b) la existencia del resultado afecta la calidad de la medición, y c) la existencia del resultado afecta la determinación o registro de la exposición.

La información en los estudios de casos y controles frecuentemente es obtenida por medio de cuestionarios aplicados por entrevistadores, o mediante otra fuente como pueden ser los registros médicos; por lo tanto, es frecuente que las personas tengan problemas para recordar la información exacta sobre alguna exposición pasada. Sin embargo, es importante minimizar estas diferencias entre los casos y los controles. Por ejemplo, es probable que una mujer que tuvo un hijo con algún defecto congénito, y que es estudiada como caso, trate y haga un esfuerzo por recordar cualquier exposición durante el embarazo. En comparación, una mujer que tuvo un niño sano y que es estudiada como control, no tendrá la misma motivación para recordar, y es probable que consigne una información con un grado mayor de inexactitud. En este ejemplo, la respuesta es diferen-

cial entre ambos grupos, lo que podría introducir un sesgo de información conocido en la literatura como sesgo de *recordatorio*. En este ejemplo en particular, es probable que la asociación entre la exposición y el evento esté sobrestimada, debido al mayor grado de error que existe en la determinación de la exposición entre los controles.

Otro de los sesgos potenciales surge cuando los entrevistadores conocen la condición de caso y control, lo que puede conducir a que la entrevista se realice de manera diferencial entre los grupos. Por ejemplo, un entrevistador mal estandarizado podría inducir respuestas positivas sobre la exposición preferencialmente en el grupo de casos, aquí el sesgo de información es introducido por *el entrevistador*.

Otro de los sesgos de información puede ocurrir al clasificar a los individuos como expuesto o no expuesto, utilizando información sobre su condición de caso o control. Esto suele ocurrir durante la medición de la exposición basada en exámenes médicos, o en resultados de exámenes de laboratorio. La definición de exposición se debe sujetar a criterios estrictos y estandarizados, definidos *a priori* y las decisiones o revisiones siempre deben llevarse a cabo sin el conocimiento de la condición de caso o control. Esto último se podrá lograr siempre que el laboratorio que determina la exposición se mantenga ciego o enmascarado a la información sobre la condición del evento.

Análisis e interpretación

A diferencia de los estudios de cohorte, donde se puede calcular la razón de riesgos y la razón de tasas de incidencia, en los estudios de casos y controles no se puede estimar directamente la incidencia de la enfermedad en sujetos expuestos y no expuestos, debido primordialmente a que los individuos son seleccionados con base en la presencia o ausencia del evento de estudio y no por el *estatus* de exposición (una excepción son los estudios anidados y de caso-cohorte), donde podrá estimarse la incidencia, si se conocen las fracciones muestrales de exposición tanto en los casos como en los controles. Por esta razón, un buen estimador para medir la asociación entre una exposición y una enfermedad, es la razón de momios (también llamada por diversos autores: razón de ventajas, de productos cruzados, de suertes, de oportunidad relativa, entre otras).

A continuación se presentan consideraciones básicas del análisis de casos y controles, así como de sus diferentes modalidades.

Análisis sin pareamiento. Se basa en la tabla tradicional de 2 x 2: es indispensable recordar que se parte de que

el evento ya ocurrió y que se medirá el antecedente de exposición. Se puede entonces calcular los momios de exposición tanto en los casos como en los controles, esto es, comparar la posibilidad de ocurrencia de un evento con la posibilidad de que no ocurra bajo las mismas condiciones, y se expresa de la siguiente manera:

Momios de exposición en el grupo de los casos: a / b

Momios de exposición en el grupo de los controles: c / d

Comparando los momios de ocurrencia del evento de los expuestos y los no expuestos obtenemos la razón de momios:

$$RM = \frac{\text{momios de exposición en los casos}}{\text{momios de exposición en los controles}} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

La interpretación de los resultados es la siguiente: si la RM es igual a uno, la exposición no está asociada con el evento o enfermedad; si la RM es menor de uno, la exposición está asociada de manera inversa con el evento, esto es, la exposición disminuye la posibilidad de desarrollar el evento; si la RM es mayor de uno, la exposición se encuentra asociada positivamente con el evento, lo que quiere decir que la exposición aumenta la posibilidad de desarrollar el evento.

Para cuantificar la precisión de la asociación se realiza el cálculo de los intervalos de confianza, normalmente estimados para un nivel de confianza del 95%, como se observa en el cuadro VIII; esto es, si se repitiera el mismo estudio n veces, bajo las mismas suposiciones estadísticas, en 95% de los casos el estimador puntual de la RM estará contenido dentro de los límites estimados.

Cuando la RM tiene valor por arriba del valor nulo (uno) y los intervalos de confianza no abarcan dicho valor, se puede calcular el impacto de la exposición mediante el riesgo atribuible (llamado también fracción etiológica, fracción atribuible). En otras palabras, la proporción de la enfermedad que se evitaría si se lograra erradicar la exposición. Consideremos como ejemplo un estudio de casos y controles realizado en la ciudad de México para evaluar la asociación entre la obesidad y el cáncer de endometrio;²⁵ 84 casos confirmados histopatológicamente fueron comparados con 626 controles, seleccionados aleatoriamente de la misma fuente de obtención de los casos. Para efecto de este ejercicio, la obesidad se definió como índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 puntos (cuadro IX).

La obesidad se presentó en 35 mujeres en el grupo de los casos y en 166 en el grupo control. El resultado

Cuadro VIII
ANÁLISIS CLÁSICO DE UN ESTUDIO
DE CASOS Y CONTROLES NO PAREADO
PARA EVALUAR RAZÓN DE MOMIOS

| | Exposición | | Total |
|-----------|------------|-------|-------|
| | Sí | No | |
| Casos | a | b | n_1 |
| Controles | c | d | n_0 |
| Total | m_1 | m_0 | N |

Casos: sujetos que desarrollaron el evento (enfermedad)
Controles: sujetos que no desarrollaron el evento

Resultado

| | |
|---|---------------------------------|
| Prevalencia de exposición en los casos: | a / n_1 |
| Prevalencia de exposición en los controles: | c / n_0 |
| Momios de exposición en los casos: | a / b |
| Momios de exposición en los controles: | c / d |
| Razón de momios (RM): | $a \cdot d / b \cdot c$ |
| IC 95%: | $e^{\ln(RM)} \pm 1.96 \cdot DE$ |

| | |
|---|--------------------------|
| Desviación estándar (DE): | $\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$ |
| Riesgo atribuible poblacional (Rap): | $a/n_1(RM - 1) / RM$ |
| Riesgo atribuible en los expuestos (Rae): | $RM - 1 / RM$ |

Categoría de referencia

- a: sujetos que desarrollaron el evento y estaban expuestos
- b: sujetos que desarrollaron el evento y que *no* estaban expuestos
- c: sujetos que *no* desarrollaron el evento y estaban expuestos
- d: sujetos que *no* desarrollaron el evento y *no* estaban expuestos
- m_1 : total de sujetos expuestos
- m_0 : total de sujetos no expuestos
- n_1 : total de casos
- n_0 : total de controles
- N: total de la población en estudio

In: logaritmo natural

es una prevalencia de obesidad de 41% y 26%, respectivamente. Al evaluar la relación entre la obesidad y el cáncer endometrial se encuentra una asociación positiva: el riesgo de padecer cáncer endometrial es 1.98 veces mayor en las mujeres con IMC >30 (con obesidad), comparado con mujeres que tienen un IMC <30 (sin obesidad), la cual es significativa, ya que los IC 95% no abarcan el valor nulo, teniendo una variabilidad de esta asociación 1.24 veces mayor, o tan grande como 3.16 veces mayor.

Puesto que la asociación es positiva y estadísticamente significativa, se puede evaluar el impacto de la obesidad sobre el cáncer de endometrio. En este caso, el riesgo atribuible en la población es 0.21; en otras palabras, la obesidad en la población general, es responsable de 21% de los casos de cáncer de endometrio.

Análisis con pareamiento individual. Cuando el diseño de los estudios de casos y controles contempla un pa-

Cuadro IX
CÁLCULO DE LA RAZÓN DE MOMIOS
PARA EVALUAR EL RIESGO DE CÁNCER ENDOMETRIAL
CON RELACIÓN A OBESIDAD

| | <i>Índice de masa corporal</i> | | <i>Total</i> |
|-----------|--------------------------------|-------------------------|--------------|
| | <i>Expuestos >30</i> | <i>No expuestos -30</i> | |
| Casos | 35 | 49 | 84 |
| Controles | 166 | 460 | 626 |
| Total | 201 | 509 | 710 |

Hipótesis
 La obesidad (índice de masa corporal, IMC, >30) es un factor de riesgo para cáncer endometrial

Diseño
 Un grupo de mujeres con edades entre 22 y 79 años con cáncer endometrial se compara con un grupo de mujeres sin la enfermedad. Todas las mujeres fueron categorizadas con obesidad de acuerdo con el IMC: obesidad, IMC>30; sin obesidad, IMC-30

Resultados
 Prevalencia de obesidad en los casos: $35 / 84 = 0.41$
 Prevalencia de obesidad en los controles: $166 / 626 = 0.26$
 Momios del grupo de los casos: $35 / 49 = 0.71$
 Momios del grupo de los controles: $166 / 460 = 0.36$
 Razón de momios (RM): $35 \cdot 460 / 49 \cdot 166 = 1.98$
 IC 95% para la razón de momios: $e^{\ln 1.98 \pm 1.96 \cdot 0.2391} = 1.24 - 3.16$
 Desviación estándar (DE): $\sqrt{1/35+1/49+1/166+1/460}=0.2391$
 Riesgo atribuible poblacional (Rap): $35/84 \cdot 1.98 - 1 / 1.98 = 0.21$
 Riesgo atribuible en los expuestos (Rae): $1.98 - 1 / 1.98 = 0.49$

Fuente: referencia 25

reamiento individual por algún factor de confusión, el análisis tiene particularidades diferentes al de los estudios tradicionales de casos y controles. La tabla de 2 x 2 adquiere una connotación diferente. Dada esta condición, la razón de momios pareada (RMP) se puede calcular tomando en consideración las parejas con casos expuestos y controles no expuestos y dividirlos entre las parejas con casos no expuestos y controles expuestos (b/c), es decir, se utilizan únicamente las parejas discordantes en cuanto a la exposición. Distinga que aunque la notación en la tabla es la misma que los estudios no pareados (a, b, c, d), el contenido de cada celda difiere debido a que se estudian parejas. Este cálculo de la RMP considera solamente a pares discordantes y se explica por el hecho de que los pares en los que caso y control estuvieron expuestos, o en los que ambos no estuvieron expuestos, no contribuyen con información acerca de la posible asociación entre la exposición y la enfermedad (cuadro X).

Consideremos como ejemplo un estudio de casos y controles realizado en la ciudad de México, con 28

Cuadro X
ANÁLISIS DE UN ESTUDIO DE CASOS
Y CONTROLES PAREADO INDIVIDUALMENTE
PARA EVALUAR RAZÓN DE MOMIOS

| | <i>Controles</i> | | |
|--------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| | <i>Expuestos</i> | <i>No expuestos</i> | <i>Total</i> |
| Expuestos | a | b | a + b |
| Casos No expuestos | c | d | c + d |
| Total | a + c | b + d | n = a + b + c + d |

Casos
 Sujetos que desarrollaron el evento (enfermedad)

Controles
 Sujetos que no desarrollaron el evento

Resultados
 Razón de momios pareada: $RMP = b / c$
 IC 95%: $e^{\ln(b/c) \pm 1.96 \sqrt{(1/b + 1/c)}}$

Categoría de referencia
 a: parejas con caso expuesto y control expuesto
 b: parejas con caso expuesto y control no expuesto
 c: parejas con caso no expuesto y control expuesto
 d: parejas con caso no expuesto y control no expuesto
 a + c: total de parejas con controles expuestos
 b + d: total de parejas con controles no expuestos
 a + b: total de parejas con casos expuestos
 c + d: total de parejas con casos no expuestos
 n: total de parejas en el estudio

casos de cáncer de ovario no epitelial confirmado histopatológicamente, y 84 controles sin la enfermedad, pareados individualmente por edad, seleccionados aleatoriamente de la fuente de la cual fueron obtenidos los casos.²⁶ La exposición estudiada fue la paridad (por lo menos un parto a término), y como no expuestas aquellas mujeres que nunca habían tenido un parto a término.

Las parejas formadas por caso y control expuesto (concordantes), sumaron 30 (celda a); y las parejas formadas por caso y control no expuestos (concordantes), sumaron 24 (celda d); éstas se excluyen para el cálculo, y se utilizan exclusivamente las parejas discordantes por lo que se obtiene una RMP= 0.25. Esto quiere decir que la paridad se encuentra asociada de manera inversa al cáncer de ovario no epitelial, interpretándose como que las mujeres que tuvieron al menos un parto a término, tienen un riesgo cuatro veces menor de padecer cáncer ovárico no epitelial, al compararlas con aquellas mujeres que nunca tuvieron un parto a término (el valor resulta de invertir la RMP solamente para facilitar la interpretación: $1/0.25 = 4$; por lo tanto, la interpretación se realiza con base en el cambio en la exposición).

Los intervalos de confianza al no abarcar el valor nulo, hacen que la asociación sea significativa (RMp= 0.25; IC 95%= 0.10 – 0.61) (cuadro XI).

Análisis de mortalidad proporcional. Una variante de diseños de casos y controles son los estudios de mortalidad proporcional. En este caso se utiliza la información de registros o censos sobre causas de mortalidad por alguna enfermedad, por ejemplo, de cáncer; sin embargo, los mismos registros no permiten obtener información completa sobre una característica que puede ser la de interés para el estudio (denominadores) o puede faltar información sobre los datos de los casos (numeradores). En tal situación, principalmente cuando no se cuenta con información acerca de los denominadores, la opción más apropiada es realizar un estudio de mortalidad proporcional, donde el cálculo de la razón de momios de la mortalidad proporcional (RMmp) puede otorgar información

Cuadro XI
CÁLCULO DE LA RAZÓN DE MOMIOS PAREADA
PARA EVALUAR EL RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO
NO EPITELIAL CON RELACIÓN A PARIDAD

| | Controles | | Total |
|-------------|-----------|-------------|-------|
| | Paridad | Sin paridad | |
| Casos | | | |
| Paridad | 30 | 6 | 36 |
| Sin paridad | 24 | 24 | 48 |
| Total | 54 | 30 | 84 |

Hipótesis

La paridad es un factor de riesgo para el cáncer de ovario de origen no epitelial

Diseño

Un grupo de mujeres con cáncer de ovario no epitelial es comparado con un grupo de mujeres sin cáncer, se parearon individualmente por edad tres controles por cada caso. Todas las mujeres son categorizadas con *paridad*, cuando habían tenido por lo menos un parto a término, y *sin paridad* cuando nunca lo habían tenido

Resultados

Razón de momios pareada: (RMp): $6 / 24 = 0.25$
IC 95%: $e^{\ln 0.25 \pm 1.96 \sqrt{0.208}} = 0.10 - 0.61$

Categoría de referencia

| | | |
|--------|---|----|
| a: | parejas con caso expuesto y control expuesto= | 30 |
| b: | parejas con caso expuesto y control no expuesto= | 6 |
| c: | parejas con caso no expuesto y control expuesto= | 24 |
| d: | parejas con caso no expuesto y control no expuesto= | 24 |
| a + c: | total de parejas con controles expuestos= | 54 |
| b + d: | total de parejas con controles no expuestos= | 30 |
| a + b: | total de parejas con casos expuestos= | 36 |
| c + d: | total de parejas con casos no expuestos= | 48 |
| n: | total de parejas en el estudio= | 84 |

Fuente: referencia 26

valiosa de registros o estudios donde no hay denominadores.²⁷ Esta se puede calcular, por ejemplo, al estimar el riesgo de morir por un tipo de cáncer (casos) en relación con otros tipos de cáncer (controles), en un grupo expuesto de la población comparado con un grupo no expuesto de la misma población. Tal como se mostró previamente, la razón de momios sería en este caso un buen estimador de la razón de tasas de incidencia.

Conclusiones

En este artículo se han descrito las diversas alternativas y variantes de los diseños de casos y controles, cuya elección depende del tipo de información disponible y del conocimiento metodológico y analítico, así como de la imaginación e intuición del investigador para plantear un diseño de estudio y dar una respuesta válida a la pregunta de la investigación. A este respecto es necesario destacar que si las variables en estudio son dependientes del tiempo, los diseños de estudio anidados pueden resultar ideales. Por el contrario, si se requiere estudiar múltiples enfermedades con el mismo grupo de comparación, se puede utilizar un estudio de caso-cohorte. Adicionalmente, cuando se tiene la posibilidad de evaluar una exposición de riesgo inusual previa a un evento de estudio, se puede utilizar un estudio de caso-caso; o cuando se dispone de registros poblacionales de enfermedad podrían ser eficientes los estudios de mortalidad proporcional.

Finalmente, podemos mencionar que los estudios de casos y controles, igual que otros estudios observacionales, están sujetos a la acción de diferentes sesgos, por lo que no tienen como principal objetivo el de generalizar sus hallazgos, sino el de apoyar relaciones causa efecto, que tendrán que ser verificadas mediante estudios analíticos con un mayor poder en la escala de causalidad.

Referencias

1. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. The design and analysis of cohort studies. Vol. II. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer, 1994.
2. Snow J. On the mode of communication of cholera. Churchill 1855. En: Snow on cholera, Commonwealth Fund 1936, reimpresión en Hafner Press, 1965.
3. Lane-Clayton JE. A further report on cancer of the breast. Reports on Public Health and Medical Subjects 32. Londres: Her Majesty's Stationery Office, 1926.

4. 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; 11:1269-1275.
5. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22(4):719-748.
6. Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 1976;104:609-620.
7. Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *BMJ* 1952;2:1271-1286.
8. Herbst AL, Ulfelder H, Poskancer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284:878-881.
9. Ahlbom A, Staffan N. Fundamentos de epidemiología. 4ª. edición. México, D.F.: Siglo XXI editores, 1993.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izruga I, Gili M *et al.* The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: A population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-749.
11. Narod SA, Brunet JS, Gharidian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL *et al.* Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A case-control study. Hereditary breast cancer clinical study group. *Lancet* 2000;356:1876-1881.
12. Weber JT, Hibbs RG Jr, Darwish A, Mishu B, Corwin AL, Rakha M *et al.* A massive outbreak of type E botulism associated with traditional salted fish in Cairo. *J Infect Dis* 1993;167(2):451-454.
13. Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA, Andron A, Calleja A, Chellini E *et al.* Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000;83(1):104-111.
14. Romieu I, Hernandez AM, Lazcano PE, Lopez L, Romero JR. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 1996; 143:543-552.
15. Perez-Padilla R, Regalado J, Vedal S, Pare P, Chapela R, Sansores R *et al.* Exposure to biomass smoke and chronic airway disease in Mexican women. A case-control study. *Am J Respir Care Med* 1996;154:701-706.
16. Hernández M, Lazcano E, Alonso P, Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: A population based case control study. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 370-376.
17. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: W.B. Sanders Company, 1996.
18. Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt P. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2000;151(6):541-549.
19. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325(16):1132-1136.
20. Hernández AM, Walker AM, Jick H. Use of replacement and the risk of myocardial infarction. *Epidemiology* 1990;1:128-133.
21. Maclure M. The case-crossover design: A method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-153.
22. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Mulry RP, Tofer GH, Jacobs SC *et al.* Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *Circulation* 1995;92(7):1720-1725.
23. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2a. edición. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:93-114.
24. Horwitz RI, Feinstein AR. Alternative analytic methods for case-controls studies of estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med* 1978;299:1089-1094.
25. Salazar ME, Lazcano PE, Gonzalez LG, Escudero RP, Salmeron CJ, Hernández AM. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2000;11:707-711.
26. Sánchez ZL, Salazar ME, Lazcano PE, González LG, Escudero RP, Hernández AM. Factores de riesgo asociados a cáncer de ovario no epitelial en una muestra de mujeres mexicanas (tesis de maestría). Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
27. Miettinen OS, Wang JD. An alternative to the proportionate mortality ratio. *Am J Epidemiol* 1981;114:144-148.