

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Fundamentos de medicina basada en la evidencia

Estudios observacionales (III). Estudios de casos y controles

Molina Arias M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

Palabras clave en inglés: odds ratio; observational studies; case-control studies.

Palabras clave en español: odds ratio; estudios observacionales; estudios de casos y controles.

Fecha de recepción: 8 de abril de 2014 • Fecha de aceptación: 11 de abril de 2014

Fecha de publicación del artículo: 7 de mayo de 2014

Evid Pediatr.2014;10:33.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Estudios observacionales (III). Estudios de casos y controles. Evid Pediatr. 2014;10:33.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:33>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Estudios observacionales (III). Estudios de casos y controles y controles

Molina Arias M¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mma1961@gmail.com

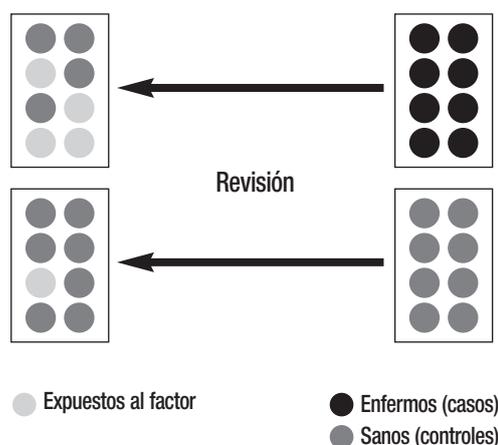
Los estudios observacionales son aquellos en los que los investigadores actúan como meros observadores, sin ejercer ningún tipo de influencia sobre los factores de exposición. De este tipo de estudios, los que proporcionan una mejor calidad de evidencia científica son los estudios de cohortes, tratados con anterioridad¹, y los estudios de casos y controles, de los que hablaremos a continuación.

La característica que define un estudio de casos y controles es que los sujetos son escogidos por padecer o no una enfermedad de interés. Son estudios observacionales y analíticos (hay grupo de comparación), de direccionalidad retrógrada (del efecto a la exposición) y temporalidad mixta (el investigador asiste al efecto), en los que el muestreo se hace en relación con la enfermedad o efecto observado. En este tipo de estudios se parte de dos grupos de población, diferenciados en función de la presencia (casos) o ausencia (controles) del efecto o enfermedad en estudio. En ambos grupos se evalúa la existencia de un determinado factor de exposición, comparando el nivel de exposición entre casos y controles, con el objetivo de encontrar una asociación entre efecto y exposición (figura 1).

VARIANTES DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

El diseño clásico de los estudios de casos y controles parte de una muestra de casos obtenidos del ámbito asistencial, que habitualmente recoge todos los casos ya diagnosticados y disponibles. Como grupo control se realiza una selección balanceada, en cuanto a edad y sexo, de sujetos sanos, que proceden de la misma base poblacional que los casos, o de sujetos con otras enfermedades, pero sin la enfermedad objeto de estudio, atendidos en el mismo ámbito asistencial que los casos. La utilización de controles sanos o con otras enfermedades dependerá del tipo de enfermedad y exposición en estudio, con el requisito fundamental de que los controles sean representativos del nivel de exposición al factor de riesgo evaluado en la población de la que proceden los casos.

Figura 1. ESQUEMA DEL DISEÑO DE UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES



Existen algunas variaciones sobre el diseño básico de los estudios de casos y controles que combinan características de estos estudios y de los estudios de cohortes, buscando obviar algunas de las deficiencias de los diseños originales.

Se basan en analizar todos los casos aparecidos en una cohorte estable que es seguida a lo largo del tiempo, utilizando como controles una muestra parcial de esa cohorte.

El primero al que nos vamos a referir es el **estudio de casos y controles anidado en una cohorte**. A partir de una cohorte de un estudio previo o en proceso se identifican los enfermos que se van produciendo y se seleccionan como casos. Cada vez que aparece un caso se seleccionan aleatoriamente uno o varios controles entre los sujetos de riesgo de la cohorte inicial. Aunque es posible que un sujeto seleccionado como control se convierta posteriormente en caso, esto no debería sesgar los resultados, ya que se trata de medir el efecto de la exposición al factor de riesgo en el momento de realizar el análisis. Este tipo de diseño es útil para estudiar enfermedades poco frecuentes y con cohortes muy dinámicas con muchos cambios en el tiempo, ya que es más sencillo y económico hacer la medición en una cohorte más pequeña.

Una segunda variante la constituyen los llamados **estudios de cohorte y casos**. Partiendo de una cohorte extensa inicial, se selecciona una subcohorte al azar que servirá de comparación para todos los casos que se vayan produciendo durante el seguimiento, perteneciesen o no a dicha subcohorte. Se consigue así una cohorte más manejable que la original, aunque tiene el inconveniente de que los casos se ven sobrerrepresentados, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora del análisis. Una ventaja de este diseño es que pueden estudiarse varias enfermedades a la vez, comparando los controles de la misma subcohorte con los diferentes casos de las distintas enfermedades que vayan apareciendo.

Por último, mencionaremos los **estudios de caso-cohorte o de casos y controles cruzados (o de casos autocontrolados)**. Es un tipo de estudio de casos y controles pareados donde cada individuo sirve como su propio control. Se compara la exposición durante el periodo de tiempo más cercano a la aparición de la enfermedad (periodo caso) con la exposición durante el periodo de tiempo previo (periodo control). Este tipo de diseño puede ser útil cuando la exposición es corta, poco frecuente, con un tiempo de actuación previsible y produce una enfermedad de corta duración en el tiempo (por ejemplo, exposición a vacuna triple vírica y meningitis aséptica).

VALIDEZ DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Para asegurar la validez de los estudios de casos y controles es fundamental hacer una correcta selección tanto de los casos como de los controles.

Deben definirse claramente los criterios de enfermedad que deben cumplir aquellos que serán incluidos como casos. Aunque es frecuente que los casos provengan de registros clínicos que cuentan con la mayoría de los casos diagnosticados y disponibles, en ocasiones no es posible reunir información de todos los enfermos de una población. En esta situación, lo ideal es que el grupo de casos constituya una muestra aleatoria de todos los casos presentes en la población. Los pacientes de registros médicos están disponibles y suelen ser colaboradores, pero no siempre son representativos de todos los casos existentes en la población.

Dos aspectos que se deben tener en cuenta son la gravedad de la enfermedad y el momento de su diagnóstico. La probabilidad de que los casos graves sean diagnosticados y seleccionados es mayor que la de los casos leves, por lo que los casos leves pueden estar infrarrepresentados (falsos negativos). Si optamos por criterios de inclusión menos estrictos para poder captar casos leves, podemos incluir como enfermos sujetos sanos (falsos positivos). Por ello, es muy importan-

te que los criterios de enfermedad sean lo suficientemente sensibles y específicos como para garantizarnos un escaso número de falsos positivos y negativos.

En cuanto al momento del diagnóstico, es preferible utilizar casos diagnosticados a partir del inicio del estudio (casos incidentes), en lugar de casos ya diagnosticados (casos prevalentes). La duración de la enfermedad condiciona en parte la prevalencia, de tal forma que los casos prevalentes pueden sobrerrepresentar los supervivientes de la enfermedad. Si un factor de exposición implica mayor mortalidad, los supervivientes estarán menos expuestos, lo que se traducirá en una aparente reducción de riesgo asociado. Por el contrario, si la exposición es un factor protector, el uso de casos prevalentes puede hacernos sobrestimar la asociación entre efecto y exposición.

En cuanto a la selección de los controles, es importante que sean representativos de la misma población de la que se seleccionaron los casos. En este sentido, un criterio que se debe considerar al valorar la adecuación de los controles es que de haber tenido la enfermedad estarían entre los casos. Con este criterio reducimos el riesgo de que los controles sean casos no diagnosticados. Además, los controles deben ser representativos del nivel de exposición de la población de la que proceden los casos, aunque sean seleccionados sin tener en cuenta si están expuestos o no.

Es frecuente ver estudios en los que los controles proceden de grupos que acuden a consulta o al hospital, del mismo barrio, del mismo colegio, etc. También pueden utilizarse personas relacionadas con los casos, como familiares o amigos, vecinos, etc. Esta estrategia es sencilla, suele ser más barata y los individuos suelen ser más colaboradores. El problema es que casos y controles puedan compartir hábitos que sesguen los resultados. Por otra parte, que los dos grupos sean del mismo ambiente puede ayudarnos a que sean más homogéneos y se repartan de forma uniforme factores de confusión conocidos o desconocidos.

Aunque lo habitual es seleccionar casos y controles en proporción 1:1, cuando el número de casos es escaso puede aumentarse la potencia del estudio seleccionando más de un control por cada caso, aunque esta ventaja se pierde con razones superiores a 4:1.

Los estudios de casos y controles son más vulnerables a la presencia de sesgos que los ya comentados estudios de cohortes¹. El **sesgo de selección** debe considerarse siempre por comprometer la validez del estudio. Se produce cuando la inclusión o exclusión de casos o controles se hace según alguna característica que pueda estar relacionada con la exposición. La selección de los casos depende de la probabilidad de ser detectados como enfermos. Si esta probabilidad

depende, a su vez, de factores relacionados con la exposición, la muestra no será representativa y tendremos unos resultados sesgados.

Los estudios de casos y controles son también vulnerables al sesgo de información o clasificación, que puede ser, al igual que en los estudios de cohortes, diferencial y no diferencial. Se produce sesgo de clasificación diferencial cuando el error se comete con diferente dirección o intensidad en uno de los dos grupos de estudio, lo que influye en la validez de los resultados de forma impredecible (aumentando o reduciendo la asociación entre exposición y enfermedad). Un sesgo diferencial característico de los estudios de casos y controles es el sesgo de memoria, que se produce porque los casos tienen tendencia a recordar los aspectos relacionados con la exposición con más detalle que los controles. Por otra parte, el sesgo es no diferencial cuando la mala clasificación se produce al azar, lo que tiende a modificar las estimaciones del estudio en favor de la hipótesis nula.

Por último, debemos recordar que los estudios de casos y controles son vulnerables a los sesgos de análisis: **sesgo de confusión** e **interacción**. Existen varias posibilidades para tratar de controlar la presencia de estos sesgos. En fase de diseño podemos recurrir a la técnica de emparejamiento, que consiste en

seleccionar a los controles de forma que tengan la misma distribución del factor de confusión que los casos. Si los factores de confusión son fácilmente medibles e identificables, este emparejamiento puede hacerse de forma directa pero, en ocasiones, esto no es posible y debemos recurrir a métodos indirectos, como seleccionar los controles de una procedencia geográfica similar a la de los casos. No hay que olvidar que esta técnica requiere que, durante la fase de análisis de los datos, este se haga para datos pareados. En la actualidad, las técnicas de emparejamiento se utilizan poco y se prefiere recurrir a otras técnicas de la fase de análisis como la estratificación o el uso de modelos de regresión.

En la tabla 1 podemos ver una relación de los sesgos que podemos encontrar en los estudios de casos y controles, detallando algunos que cuentan con terminología propia.

MEDIDAS DE FRECUENCIA, ASOCIACIÓN E IMPACTO

Las **medidas de frecuencia** que podemos calcular en los estudios de casos y controles son la proporción de casos expuestos (respecto al total de los casos) y la proporción de controles expuestos (respecto al total de los controles). También pueden obtenerse las pro-

Tabla 1. POSIBLES SESGOS EN LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Tipos de sesgo	Causa
Selección	
Berkson	Si los casos proceden de una muestra hospitalaria y la combinación de exposición y enfermedad aumenta la probabilidad de ingreso, la frecuencia de exposición estará sobrestimada entre los casos
Falacia de Neyman	Si se utilizan casos prevalentes en lugar de incidentes y la exposición implica una mayor o menor supervivencia, el nivel de exposición de los casos estará sesgado, produciéndose una infraestimación o sobrestimación de la asociación entre exposición y enfermedad
Efecto del voluntario	Los que aceptan participar pueden no ser representativos de la población
Centrípeto	Los pacientes atendidos en centros de referencia son más graves
Popularidad	Los pacientes acuden por la fama del servicio o del profesional
Filtro de remisión	Los profesionales remiten pacientes solo a determinados centros
Del trabajador sano	Una exposición ambiental laboral puede parecer no relacionada con la enfermedad por usar trabajadores con un buen nivel de salud (necesario para poder trabajar)
De pertenencia	Se produce cuando entre los sujetos evaluados se presentan subgrupos de sujetos que comparten algún atributo en particular, relacionado positiva o negativamente con la variable en estudio
Accesibilidad	Pruebas disponibles solo en algunas localizaciones
Información	
Memoria	Los casos recuerdan mejor los detalles de su exposición que los controles (sesgo habitualmente diferencial)
Detección o entrevistador	El entrevistador pregunta con más detalle o interés a los casos que a los controles (sesgo habitualmente diferencial)
Instrumento de medida erróneo	El instrumento empleado para la medición de la exposición es impreciso (sesgo habitualmente no diferencial)
Análisis	
Confusión	Una variable relacionada con la exposición y con la enfermedad, desigualmente distribuida entre casos y controles origina una aparente asociación entre exposición y enfermedad que no existe cuando se tiene en cuenta la variable de confusión
Interacción	La presencia de una tercera variable interacciona con la exposición, de manera que su asociación con la enfermedad aumenta o disminuye en presencia o ausencia de dicha variable

porciones de no expuestos en casos y controles calculando los complementarios de las proporciones de expuestos (figura 2).

Como puede deducirse de su diseño, los estudios de casos y controles no proporcionan una estimación directa ni de la incidencia ni de la prevalencia de la enfermedad, ya que la proporción de enfermos viene determinada por el investigador. Por este motivo no es posible estimar los riesgos relativos, sino que tenemos que recurrir a otra **medida de asociación**: la **odds ratio** o razón de ventajas. La forma más sencilla es calcularla como el cociente de los productos cruzados de la tabla de contingencia (figura 2) y nos indica cuánto más probable es contraer la enfermedad en los expuestos que en los no expuestos.

El valor de la **odds ratio** puede estar entre cero e infinito. Una **odds ratio** mayor de uno indica que la exposición es un factor de riesgo, tanto mayor cuanto mayor sea el valor de la **odds ratio**. Una **odds ratio** menor de uno indica que la exposición actúa como factor protector frente a la enfermedad. Por último, una **odds ratio** de uno indica ausencia de asociación entre exposición y efecto.

Aunque con los datos de un estudio de casos y controles no podemos calcular directamente la incidencia, sí podemos estimar de modo indirecto las tasas de incidencia en expuestos y no expuestos si conocemos previamente la incidencia de la enfermedad en la población, generalmente obtenida a partir de otro tipo de estudios (figura 3).

Figura 2. TABLA DE CONTINGENCIA PARA EL CÁLCULO DE MEDIDAS DE FRECUENCIA, ASOCIACIÓN E IMPACTO EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Estudio de casos y controles			
Factor de riesgo o protección	Casos	Controles	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

Proporción de casos expuestos = $a / (a+c)$

Proporción de controles expuestos = $b / (b+d)$

Odds ratio = $(a \times d) / (c \times b)$

FA = $(OR - 1) / OR^*$

FAP = FA x fracción de exposición

en casos

* Fórmula válida para valores de OR similares a RR (enfermedades poco frecuentes). En caso contrario, FA = $(RR - 1) / RR$.

El RR puede estimarse según la siguiente fórmula:

RR = $OR / ((1 - Prev) + (Prev \times OR))$

FA: fracción atribuible en los expuestos; FAP: fracción atribuible en la población;

Prev: prevalencia; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.

Figura 3. ESTIMACIÓN INDIRECTA DE LAS TASAS DE EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS A PARTIR DE LOS DATOS DE UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

$$I_0 = \frac{I_t}{(OR \times P_e) + P_0}$$

$$I_e = I_0 \times OR$$

I_t : incidencia total

I_e : incidencia expuestos

I_0 : incidencia no expuestos

P_e : proporción de expuestos

P_0 : proporción de no expuestos

OR: odds ratio

Por último, debemos comentar las **medidas de impacto** que pueden calcularse con los estudios de casos y controles: la fracción atribuible en expuestos y la poblacional. La fracción atribuible (FA) mide la proporción de casos entre los expuestos que se deben al efecto de la exposición o, dicho de otra forma, la proporción de enfermedad que sería eliminada si los casos tuviesen la misma incidencia de exposición que los controles.

La fracción atribuible en la población (FAP) estima el impacto potencial que tendría sobre la población eliminar el factor de exposición (figura 2). Si la exposición es un factor de riesgo de la enfermedad, el impacto sería positivo. En caso contrario, si es un factor protector, su supresión produciría un efecto negativo.

VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Los estudios de casos y controles son especialmente útiles para estudiar enfermedades poco frecuentes o con un periodo de latencia muy prolongado. Son, generalmente, menos costosos que los estudios de cohortes, permiten estudiar un mayor número de sujetos con enfermedad y, a diferencia de los de cohortes, pueden evaluar varios factores de riesgo al mismo tiempo.

Una segunda ventaja es que son más eficientes que los estudios de cohortes, ya que no son necesarios periodos de seguimiento tan prolongados. Por último, permiten el estudio de exposiciones raras, siempre y cuando estén relacionadas con la enfermedad.

Un caso en el que resultan también útiles es en el estudio de medidas preventivas, donde sería problemático realizar un ensayo clínico, como ocurre, por ejemplo, en los programas de cribado de cáncer. La comparación de la exposición al cribado entre los individuos que mueren por la enfermedad y los controles permite estimar el efecto protector del cribado.

Su inconveniente principal es que son muy susceptibles a la introducción de sesgos, tanto de selección como de información y de análisis. Además, como ya se ha mencionado, no proporcionan una estimación directa de la incidencia ni de la prevalencia de la enfermedad, ya que la proporción de sujetos enfermos está determinada por el investigador (a excepción de los estudios poblacionales en los que se conoce la incidencia del grupo control y puede asumirse que es representativa de la población).

Por último, no debemos olvidar que, como cualquier tipo de diseño observacional, los estudios de casos y controles pueden tener limitaciones para establecer relaciones de causalidad, por lo que en ocasiones son necesarios estudios de diseño experimental.

BIBLIOGRAFÍA

- I. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Estudios observacionales (II). Estudios de cohortes. *Evid Pediatr.* 2014;10:14.