

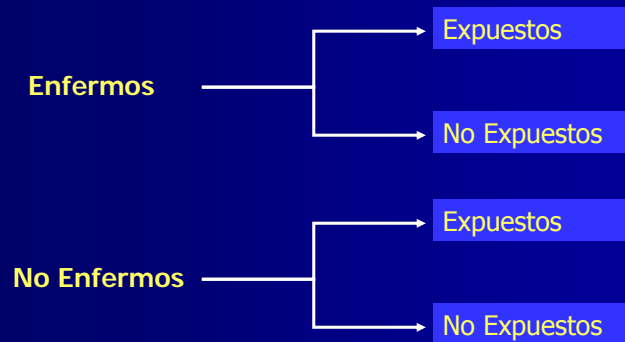
Diseños Observacionales

Estudios de Casos y Controles

Estudios de Casos y Controles: Estructura Básica

- ▶ Se seleccionan personas con una determinada enfermedad (los casos) y personas sin la enfermedad (los controles).
- ▶ Se determinan y comparan las proporciones de casos y controles que tienen determinado antecedente o que han estado expuestos a un posible factor de riesgo.

Estudio de Casos y Controles: Esquema



Estudio de Casos y Controles: Ejemplo

Un estudio de melanoma cutáneo en el cual 420 casos adultos (seleccionados de 5 hospitales en Bélgica, Francia y Alemania) fueron comparados con 447 controles adultos (seleccionados de las comunidades atendidas por los hospitales).

De los casos, el 75% reportó que durante su infancia no se protegieron de los rayos solares. Entre los controles, el 69% no se protegió.

Por lo tanto, el ser un caso está más asociado con la falta de protección durante la infancia, que el ser un control.

Estudio de Casos y Controles: Características

La diferencia entre un estudio de casos y controles y un estudio de cohorte es que en un estudio de casos y controles los individuos se seleccionan de acuerdo a la enfermedad y se observa qué sucedió en el pasado con respecto a la exposición.

Por el contrario, en un estudio de cohorte se seleccionan los individuos de acuerdo a la exposición y se espera hasta observar si la enfermedad se presenta (o desarrolla).

Estudio de Casos y Controles: Ventajas

Son más rápidos de realizar y menos costosos que los estudios de seguimiento. Apropriados para enfermedades con períodos de latencia largos. (Estudios de cohorte requerirían mucho seguimiento)

Se pueden estudiar simultáneamente muchos factores de riesgo.

Particularmente apropiados para estudiar factores de riesgo de enfermedades poco frecuentes.

Requieren tamaños muestrales menores que los estudios de cohorte equivalentes.

Estudio de Casos y Controles: Desventajas

Los estudios de casos y controles no involucran secuencia de tiempo y por lo tanto no pueden demostrar causalidad.

Ejemplo: si entre los casos hay mayor frecuencia de bebedores, cómo saber si el hábito precedió a la enfermedad?

Ser un caso puede reflejar supervivencia en lugar de morbilidad.

Ejemplo: los fumadores que tienen un IAM tienden a morir inmediatamente antes de llegar al hospital. Un estudio de hábito de fumar y IAM que selecciona casos y controles del hospital puede encontrar pocos fumadores entre los casos.

Estudio de Casos y Controles: Desventajas

- Pueden investigar solamente un evento o enfermedad. Esto se debe a que el muestreo se realiza por separado dentro de los grupos estudiados.
- No proveen estimaciones válidas del riesgo dentro de cada grupo de exposición.
Sólo proveen estimaciones de la asociación entre exposición y enfermedad.
- Son más propensos a problemas de sesgos: la forma en que se eligen los controles, diferente calidad de información, etc.

Estudio de Casos y Controles: Razones para su utilización

Las desventajas anteriores sitúan a los estudios de casos y controles por debajo de los estudios de cohorte en los aspectos de validez.

Se usan estudios de casos y controles por razones de practicidad (costo, tiempo), no de validez.

En consecuencia, estos estudios deben realizarse en forma muy cuidadosa, considerando todas las posibles fuentes de sesgo.

Estudio de Casos y Controles: Casos y controles anidado o caso-cohorte

Se identifican los casos como aquellos participantes del estudio de cohorte que desarrollaron la enfermedad y los controles se seleccionan a partir de los participantes que no desarrollaron la enfermedad.

La ventaja de este tipo de estudio es que se ahorran recursos: ciertas mediciones se pueden realizar sólo en una muestra de los participantes de la cohorte.

Estudio de Casos y Controles

Casos y controles anidado o caso-cohorte: Ejemplo

Objetivo: Examinar la asociación entre formas de vitamina B (folato, B₆, B₁₂) y el riesgo de cáncer de pulmón en hombres fumadores en Finlandia.

Los casos y controles se seleccionaron dentro de la cohorte participante en el estudio clínico aleatorizado "Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study" realizado en Finlandia entre 1985 y 1993.

Los casos fueron una muestra al azar de los participantes de esta cohorte que desarrollaron cáncer durante el seguimiento y para los que se contaba con una muestra de sangre.

Los controles fueron seleccionados al azar entre los participantes que no tenían cáncer al momento de diagnóstico de cada caso.

Estudio de Casos y Controles:

Casos y controles anidado o caso-cohorte

Los estudios de casos y controles anidados son menos propensos a los sesgos que los estudios de casos y controles ordinarios.

Por ejemplo, la calidad de la información obtenida con respecto a un factor de riesgo es más probable que tenga la misma calidad en casos y en controles ya que se mide antes de que se conozca si van a ser casos o controles.

Selección de Casos

Definición

Antes de seleccionar los casos es necesaria una definición precisa de la enfermedad que está siendo estudiada.

Si la definición no es precisa existe el potencial de mala clasificación de casos y controles.

Definiciones muy amplias de la enfermedad estudiada pueden causar problemas. Por ejemplo: problemas psíquicos (los factores de riesgos pueden ser muy variados).

Cuando la enfermedad es poco frecuente puede existir la tentación a ampliar la definición. Problema: se pueden diluir los efectos de ciertos factores de riesgo.

Selección de Casos

Criterios de Inclusión y Exclusión

En algunas ocasiones las personas con la enfermedad son consideradas elegibles si satisfacen ciertos criterios de inclusión y exclusión.

Ejemplo: exclusión de individuos con enfermedades relacionadas.

Puede ser conveniente restringir la selección a aquellos casos para las cuales el comienzo de la enfermedad se produjo en determinado momento.

Selección de Casos

Incidencia o prevalencia

Es más conveniente seleccionar casos incidentes que casos prevalentes.

Los casos prevalentes inducen mucha ambigüedad al momento de evaluar la relación temporal entre exposición y enfermedad.

Ejemplo: el consumo de alcohol puede estar asociado con la ausencia de angina debido a que se recomienda a los pacientes con angina que dejen de beber.

La gran ventaja de los casos prevalentes es su disponibilidad. (Útil en el caso de enfermedades raras, crónicas pero no fatales).

Selección de Casos

Fuentes

Generalmente los casos se seleccionan a partir de sistemas de información médicos.

La fuente más común: registros de admisión a un hospital.

Otras fuentes: registros de otros departamentos clínicos, registros laborales (ausencias), registros de enfermedades (cáncer).

En algunos casos se utilizan varias fuentes de información.

Selección de Casos

Sesgo

La selección de casos será sesgada si la chance de tener el factor de riesgo es diferente entre el grupo de pacientes de donde se seleccionan los casos y todos los pacientes que tienen la enfermedad.

Si

p_{casos} : probabilidad de exposición entre los casos

p_{enfermos} : probabilidad de exposición entre los enfermos

Se tendrá sesgo si:

$$p_{\text{casos}} \neq p_{\text{enfermos}}$$

Selección de Casos

Sesgo

Terapia de reemplazo de hormonas (HRT) como factor de riesgo para cáncer de cuello uterino.

Las mujeres que toman HRT concurren más asiduamente al médico y se realizan exámenes de rutina.

Es más probable que se presente cáncer de cuello uterino no avanzado entre las mujeres que reciben HRT que entre las que no la reciben.

Puede reducirse el problema si se consideran solamente etapas avanzadas de la enfermedad. De este modo, todos los enfermos habrían sido detectados, independientemente de su exposición a HRT.

Sesgo del recuerdo

- Uno de los graves problemas de los estudios de caso-control es que el hecho de haberse presentado la enfermedad o el evento puede modificar el recuerdo de las exposiciones.

Ej. Una madre de un niño con una malformación recordará de distinta forma las exposiciones que aquella que tuvo un niño sano.

Selección de Controles

Los controles deben ser un subgrupo representativo de los miembros del mismo grupo base que dio origen a los casos.

Un control debería tener las mismas chances de ser seleccionado como caso si se hubiera enfermado.

En la práctica esta "comparabilidad" puede ser difícil de lograr, transformándose en el aspecto más complicado en el diseño de un estudio de casos y controles.

Selección de Controles

Principios Generales

Cuatro principios generales para la selección de controles:

- 1 Los controles deben ser seleccionados entre aquellos que no tienen la enfermedad estudiada. (Usualmente se excluyen los que fueron casos en el pasado).
- 2 Los controles deben extraerse de la misma población general de la cual surgieron los casos.

Necesario para proteger contra posibles distorsiones provocadas por factores confundentes no medidos.

Los mismos criterios de exclusión/inclusión deben usarse para casos y controles.

Selección de Controles

Principios Generales

- 3 La fuente de los controles no debe dar lugar a sesgo. Por lo tanto, se producen sesgos cuando la probabilidad de estar expuesto es diferente entre los controles seleccionados y la población no enferma:

$$p_{\text{controles}} \neq p_{\text{no enfermos}}$$

- 4 Los controles deben tener alguna chance de ser casos (enfermarse). (Ej: las mujeres con ovarios extirpados en un estudio de cáncer de ovarios serían excluidas)

Selección de Controles

Principios Generales

Las fuentes más comunes para los controles son:

La misma fuente que los casos (el mismo hospital).

La comunidad cubierta por los servicios médicos donde se identifican los casos.

Cuando sea posible, se recomienda usar más de un tipo de control: la comparación de los grupos controles puede indicar si existen problemas.

Si los grupos son parecidos (en términos del factor de riesgo) los grupos controles pueden ser combinados.

Esto no garantiza que no exista sesgo debido a la selección de los controles pero minimiza la posibilidad de que exista.

Selección de Controles

Principios Generales

Si los grupos de controles son diferentes podría existir sesgo asociado con al menos uno de los grupos y es necesario profundizar la investigación.

Como consecuencia, puede ser necesario ignorar uno de los grupos controles.

En ciertas ocasiones, puede ser difícil explicar las diferencias observadas y además todo el proceso puede ser muy intensivo en términos de recursos.

Selección de Controles

Ejemplo

Comparación de controles hospitalarios y de la comunidad en un estudio de mujeres con fractura de cadera (mayores de 45 años) seleccionadas de hospitales en Nueva York y Filadelfia.

Se encontró que la estimación del efecto para algunos factores de riesgo diferían fuertemente cuando se utilizaba diferentes grupos de controles en el análisis.

Razones de Odds

Factor de Riesgo	Hospitalarios	Comunidad
Caída en los últimos 6 meses	1.08 (0.71 – 1.53)	1.70 (1.22 – 2.35)
Fumadora vs. Nunca Fumó	1.30 (0.85 – 1.98)	2.49 (1.61 – 3.83)
ACV Previo	1.36 (0.87 – 2.11)	2.51 (1.60 – 3.94)
Visión disminuida	2.62 (1.27 – 5.37)	1.42 (0.81 – 2.48)

Selección de Controles

Ejemplo

Cuando se utilizaron controles de la comunidad (una muestra de mujeres que vivía en las comunidades donde vivían los casos) los tres primeros factores fueron mucho más importantes que cuando se utilizaron controles hospitalarios (mujeres seleccionados de distintas salas del hospital).

Por otro lado, una visión disminuida fue un factor de riesgo más importante cuando se utilizaron controles hospitalarios.

La explicación para estas diferencias podría ser que los controles hospitalarios tienden a estar menos "sanos" en un sentido general.

Selección de Controles

Controles Hospitalarios

Los hospitales son una fuente conveniente y poco costosa para la obtención de controles, especialmente en situaciones donde se requiere un procedimiento clínico (ej: extracción de sangre) para medir el factor de riesgo.

Es probable que la calidad de los datos de los controles sea comparable a la calidad de los datos de los casos.

Selección de Controles

Controles Hospitalarios

Una desventaja es que el factor de riesgo para la enfermedad estudiada puede ser también un factor de riesgo para la condición que tiene el control (la causa de su hospitalización).

En el estudio de Doll y Hill sobre cáncer de pulmón y hábito de fumar, los controles fueron pacientes sin cáncer seleccionados de los mismos hospitales que los casos.

Algunos controles habían sido hospitalizados por enfermedades que ahora se sabe que están relacionadas con el hábito de fumar. Por lo tanto,

$$P_{\text{controles}} > P_{\text{no enfermos}}$$

Selección de Controles

Controles Hospitalarios

Una situación similar ocurre si se estudia la relación entre aspirina y IAM.

Si los controles hospitalarios contienen un gran número de pacientes que sufren de artritis, se esperaría que muchos de ellos tomen aspirina para aliviar el dolor.

Por lo tanto, cuando se considera "no tomar aspirina" como un factor de riesgo de IAM,

$$P_{\text{controles}} < P_{\text{no enfermos}}$$

Selección de Controles

Controles de la Comunidad

Los controles de la comunidad tienen la gran ventaja de ser extraídos directamente de la verdadera población sin la enfermedad.

Son la fuente ideal cuando los casos también son identificados en la comunidad debido a que permiten una generalización total.

Aún cuando los casos son seleccionados de un hospital, los controles de la comunidad no causan algunos de los sesgos vistos cuando se usan controles hospitalarios.

Selección de Controles

Controles de la Comunidad

La desventaja de los controles de la comunidad es que son difíciles de conseguir y sus datos generalmente tienen una calidad inferior.

Selección aleatoria requiere un marco muestral que puede ser difícil de conseguir.

Ubicar y visitar a los controles domiciliarios puede ser costoso y llevar mucho tiempo.

Los individuos pueden ser poco cooperativos, especialmente cuando se requiere que concurran a una clínica o servicio médico para realizar algún proceso invasivo.

Selección de Controles

Controles de la Comunidad

Los marcos muestrales más fáciles de conseguir pueden introducir sesgos: por ejemplo, listados telefónicos pueden introducir sesgo de selección (nivel socio-económico).

En general, todos los sesgos asociados con las encuestas por muestreo se presentan cuando los controles son de la comunidad (no respuesta, entrevistador).

Estos problemas no van a aparecer en los casos, creando la posibilidad de sesgo diferencial.

Selección de Controles

Otras Fuentes

Otras fuentes para los controles son grupos especiales en la comunidad como: amigos, vecinos o parientes.

Los parientes pueden ser adecuados cuando las características genéticas pueden llegar a ser factores confundentes que deben ser controlados.

Controles comunitarios especiales se utilizan en estudios de casos y controles apareados, donde cada caso es apareado, por ejemplo, con un vecino. De esta forma, algunos factores como exposición a contaminantes, nivel socio-económico y acceso a servicios médicos estarán distribuidos igualmente en casos y controles.

Selección de Controles

Cuántos?

En muchas ocasiones, el número de casos está fijo debido a que no se pueden detectar más.

El número de controles disponibles es generalmente muy grande.

Un enfoque simple sería elegir un número de controles igual al número de casos.

Generalmente, cuando es posible elegir más de un control es aconsejable hacerlo. Se obtendrá mayor precisión en las estimaciones y en los tests de hipótesis.

Apareamiento (Matching)

La forma más simple de matching es cuando cada caso es apareado con un control (1:1) según un factor que se considera confundente.

De esta forma el control tiene el mismo valor de la variable confundente que el caso (Ej.: edad).

En este diseño, los casos y los controles están balanceados y por lo tanto cualquier diferencia entre ellos no puede deberse al factor confundente.

Las principales variables de apareamiento son género y edad.

Apareamiento (Matching)

Otras variables comunmente usadas son:

- raza
- estado civil
- hospital
- vecindario
- grupo sanguíneo
- clase social

Las variables continuas se aparean dentro de un rango. Por ejemplo, edad puede ser apareada en estratos de 5 años de amplitud.

Apareamiento (Matching)

Ventajas

Control directo de factores confundentes.

Asegura que el ajuste es posible.

Bajo ciertas condiciones, el apareamiento mejora la eficiencia de la investigación (menor tamaño muestral, mejores estimaciones).

Un diseño apareado es más eficiente si la variable de apareamiento es un verdadero factor confundente y si solamente un número moderado de controles es rechazado (no pueden ser apareados a ningún caso).

Apareamiento (Matching)

Desventajas

La recolección de datos es más compleja, especialmente cuando se aparea por varios factores.

El análisis estadístico debe tomar en cuenta el apareamiento.
El análisis generalmente es más complejo y difícil de entender.

No se puede estimar el efecto de la variable de apareamiento.

El ajuste no puede ser eliminado. (No se puede "des-aparear").

Apareamiento (Matching)

1 a Muchos

Como generalmente existen muchos controles disponibles, en muchas situaciones puede ser posible aparear cada caso con varios controles (1:x).

Generalmente, las ganancias en eficiencia son despreciables cuando el número de controles es mayor que 4.

Apareamiento (Matching)

Apareamiento por Frecuencia

Un procedimiento similar al apareamiento individual es asegurar que la muestra de controles tienen una distribución similar a los casos.

Por ejemplo, si los casos incluyen 100 hombres jóvenes, 50 hombres mayores, 25 mujeres jóvenes y 25 mujeres mayores, entonces la muestra de controles debería estar conformada de la misma manera.

Este procedimiento se conoce como apareamiento por frecuencia (frequency matching).

Análisis de los resultados de un estudio caso-control

- Se deben calcular los odds ratios y sus Intervalos de Confianza
- Se puede realizar un análisis de regresión logística para analizar los efectos de posibles variables confundentes

Ejemplo

Café y Cáncer de Páncreas

New England Journal of Medicine. 1981.

Un estudio realizado para reevaluar la asociación de cáncer de páncreas con el hábito de fumar y el rol del consumo de alcohol como variables confundentes. También se recolectó información sobre consumo de café y te.

Casos: pacientes con diagnóstico histológico de cáncer en 11 hospitales del área metropolitana de Boston y Rhode Island entre octubre de 1974 y agosto de 1979.

Se identificaron 578 pacientes de los cuales se entrevistaron a 405.

Ejemplo

Café y Cáncer de Páncreas: Casos

Identificados: **578**

Entrevistados: **405**

Descartados:

8 pacientes no blancos
4 residentes de otros países
8 mayores de 79 años
16 con información cuestionable

No Entrevistados: **173**

20 pacientes murieron
35 pacientes fueron dados de alta antes de la entrevista
78 estaban muy graves para entrevistarlos
14 tenían dificultades de lenguaje
26 se negaron a la entrevista

Análisis basado en información de **369** pacientes (casos)

Ejemplo

Café y Cáncer de Páncreas: Controles

Los investigadores trataron de entrevistar a todos los pacientes bajo el cuidado del mismo médico en el mismo hospital al momento de la entrevista de un caso.

Pacientes con enfermedades del páncreas o hepatobiliares o enfermedades que se conocía que estaban asociadas con el hábito de fumar o el consumo de alcohol fueron excluidos.

Los principales diagnósticos excluidos fueron:
enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer del aparato respiratorio o vejiga, úlcera péptica

Ejemplo

Café y Cáncer de Páncreas: Controles

Pacientes elegibles: **1118**

Entrevistados: **700**

Descartados:
17 pacientes no blancos
5 residentes de otros países
4 mayores de 79 años
30 con información cuestionable

No Entrevistados: **418**

9 pacientes murieron
131 pacientes fueron dados de alta antes de la entrevista
179 estaban muy graves para entrevistarlos
26 tenían dificultades de lenguaje
73 se negaron a la entrevista

Análisis basado en información de **644** pacientes (controles)

Ejemplo

Café y Cáncer de Páncreas: Controles

644 controles

273 pacientes con
otros tipos de cáncer

mama, colon, recto,
estómago, próstata, etc

371 pacientes con
otros enfermedades

hernia, colitis, gastritis,
tumores benignos,
problemas ginecológicos, etc.

En los análisis, los pacientes con cáncer pancreático fueron comparados con los controles con otro tipo de cáncer y en forma separada con los controles con otras enfermedades.

Los resultados fueron muy similares y se presentaron solamente los resultados para los grupos combinados.

Ejemplo

Café y Cáncer de Páncreas: Exposición

Varias preguntas en la entrevista evaluaron la duración y la intensidad del hábito de fumar (cigarrillos, cigarros y pipas).

Las preguntas sobre bebidas alcohólicas medían la frecuencia de uso antes del comienzo de la enfermedad, las edades durante las cuales se había producido el consumo y el tipo de bebida consumido más frecuentemente.

Las preguntas sobre te y café se referían al número de tazas consumidas en un día típico antes del comienzo de la enfermedad.

Ejemplo

Nitrovasodilatadores, Aspirina y el Riesgo de Sangrado Gastrointestinal

Pacientes con sangrado admitidos consecutivamente en cuatro hospitales en España entre Noviembre 1995 y Febrero 1998.

Los pacientes eran elegibles si tenían sangrado gastrointestinal agudo. (Diagnóstico confirmado con endoscopia dentro de las primeras 24 horas de admisión).

Para la mayoría de los pacientes, dos controles (uno perteneciente al hospital y uno de la comunidad) fueron reclutados.

Todos los casos y los controles fueron entrevistados utilizando un cuestionario estructurado. Cada caso y sus controles apareados fueron entrevistados por el mismo entrevistador.

Ejemplo

Nitrovasodilatadores, Aspirina y el Riesgo de Sangrado Gastrointestinal

Los controles fueron elegidos para lograr un apareamiento por frecuencia de acuerdo a sexo y edad (intervalos de 5 años).

Los controles hospitalarios eran elegibles si fueron admitidos con cualquier diagnóstico primario que no requiera el uso de una droga antiinflamatoria sin esteroides o fuera una complicación conocida del tratamiento con dichas drogas antiinflamatorias.

Por lo tanto, los controles fueron excluidos si la principal razón para admisión fue enfermedad músculo-esquelética con dolor, IAM, úlcera péptica aguda, o sangrado GI.

Ejemplo

Nitrovasodilatadores, Aspirina y el Riesgo de Sangrado Gastrointestinal

Los controles de la comunidad fueron extraídos en la misma área geográfica de los hospitales y enrolados de acuerdo a los mismos criterios que los controles hospitalarios.

La presencia o ausencia de las siguientes variables clínicas fue evaluada:

- historia de sangrado GI debido a lesiones pépticas
- historia de úlcera gástrica o duodenal
- enfermedad reumática
- historia de angina, IAM, revascularización previa o ACV
- enfermedad hepática
- uso de alcohol

Ejemplo

Nitrovasodilatadores, Aspirina y el Riesgo de Sangrado Gastrointestinal

El tratamiento con cualquier droga antiinflamatoria sin esteroides se definió como el uso de una droga de esta clase en cualquier momento durante los 7 días previos a la admisión al hospital o del momento de la entrevista (controles comunitarios).

Se definió tratamiento con bajas dosis de aspirina como el uso continuo de hasta 300 mg diarios como profilaxis contra enfermedades vasculares oclusivas.

En forma similar se definió tratamiento con drogas nitrovasodilatorias.

Ejemplo

Nitrovasodilatadores, Aspirina y el Riesgo de Sangrado Gastrointestinal

Del total de casos y controles elegibles, 73 (16 casos y 57 controles) se negaron a participar.

Selección de Controles

Controles Hospitalarios

Para evitar estos problemas es mejor elegir los controles de una variedad de condiciones (exceptuando cualquier enfermedad relacionada con el factor de riesgo estudiado).

Otra desventaja de los controles hospitalarios es la posibilidad del sesgo de Berkson, debido a diferentes tasas de hospitalización.

Ejemplo: Un estudio de 2784 individuos seleccionados de una comunidad. 257 fueron hospitalizados durante los 6 meses previos.

Selección de Controles

Controles Hospitalarios

Enfermedad osea	Enfermedad respiratoria...			
	A. Población		B. Hospital	
	Si	No	Si	No
Si	17	184	5	18
No	207	2376	15	219
% Si	8%	7%	25%	8%

Selección de Controles

Controles Hospitalarios

En general, se esperan mayores tasas de hospitalización cuando alguien tiene múltiples enfermedades.

Un aspecto a enfatizar es que el sesgo de Berkson requiere tasas de hospitalización diferenciales entre casos y controles.

Por ejemplo, no se espera este tipo de sesgo si las tasas de hospitalización son menores para una clase social más baja o determinado grupo étnico, siempre y cuando el efecto de clase social o etnia sea similar en casos y en controles.