MEDwave

Introducción a la Medicina Basada en Evidencias
Medwave. Año XI, No. 6, Junio 2011. Open Access, Creative Commons.

Estudios sobre la etiología y el pronóstico de las enfermedades

Autor: Miguel Araujo Alonso[(1)]
Filiación:
[(1)]Hospital de Los Andes, Medwave
Correspondencia: miguel.araujo@medwave.cl
doi: 10.5867/medwave.2011.06.5052

Ficha del Artículo
Citación: Araujo M. Estudios sobre la etiología y el pronóstico de las enfermedades. *Medwave* 2011 Jun;11(06). doi: 10.5867/medwave.2011.06.5052
Fecha de envío: 13/5/2011
Fecha de aceptación: 16/5/2011
Fecha de publicación: 1/6/2011
Origen: solicitado
Tipo de revisión: sin revisión por pares

Resumen
En la sección Series, Medwave publica artículos relacionados con el desarrollo y discusión de herramientas metodológicas para la investigación clínica, la gestión en salud, la gestión de la calidad y otros temas de interés. En esta edición se presentan dos artículos que forman parte del programa de formación en Medicina Basada en Evidencias que se dicta por e-Campus de Medwave. El artículo siguiente pertenece a la Serie **"Introducción a la Medicina Basada en Evidencias"**.

Introducción

Para estudiar la etiología o los factores de riesgo de enfermar existen dos opciones principales: **realizar un estudio de cohorte, o un estudio de casos y controles**. A los estudios de cohorte nos referiremos en el próximo número de esta serie, al abordar la investigación sobre el pronóstico de las enfermedades. En esta ocasión nos concentraremos en los segundos.

Estudios de casos y controles

Los estudios de casos y controles son una de las modalidades clásicas de estudio epidemiológico, y han jugado un rol fundamental en el desarrollo de la salud pública. Los trabajos de Lane-Claypon en cáncer de mama y los estudios que relacionaron el tabaquismo y el cáncer pulmonar en el año 1950 son ejemplos de ello.

Presentamos a continuación dos ejemplos de estudios de casos y controles (CC1 y CC2). Lo que importa en este caso, más que los métodos de análisis estadístico o los resultados finales de los estudios, es la forma en que se reclutaron los participantes, cómo se identificaron los casos y cómo se obtuvo los datos sobre los factores de riesgo que estaban siendo investigados.

CC1

Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study
Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M, Martinez B, Lagnaoui R, Fourrier A, Bégaud B, Dangoumau J, Moore N. *BMJ*. 2001 Mar 24; 322(7288):704-708

RESUMEN

Objective: To determine whether benzodiazepines are associated with an increased risk of hip fracture.
Design: Case-control study.
Participants: All incident cases of hip fracture not related to traffic accidents or cancer in patients over 65 years of age. 245 cases were matched to 817 controls.
Setting: Emergency department of a university hospital.
Main outcome measures: Exposure to benzodiazepines and other potential risk or protective factors or lifestyle items.
Results: The use of benzodiazepines as determined from questionnaires, medical records, or plasma samples at admission to hospital was not associated with an increased risk of hip fracture (odds ratio 0.9, 95% confidence interval 0.5 to 1.5). Hip fracture was, however, associated with the use of two or more benzodiazepines, as determined from questionnaires or medical records but not from plasma samples. Of the individual drugs, only lorazepam was significantly associated with an

increased risk of hip fracture (1.8, 1.1 to 3.1).
Conclusion: Except for lorazepam, the presence of benzodiazepines in plasma was not associated with an increased risk of hip fracture. The method used to ascertain exposure could influence the results of case-control studies.

CC2

Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study
Brandão AB, Costa Fuchs S. *BMC Gastroenterol*. 2002; 2(1):18

RESUMEN

Background
In Brazil, it is estimated that between 2.5 and 4.9% of the general population present anti-hepatitis C virus (HCV) antibodies, which corresponds to as many as 3.9 to 7.6 million chronic carriers. Chronic liver disease is associated with HCV infection in 20% to 58% of the Brazilian patients. The objective of this case-control study was to investigate the risk factors for presence of anti-HCV antibody in blood donors in southern Brazil.
Methods
One hundred and seventy eight blood donors with two positive ELISA results for anti-HCV were cases, and 356 controls tested negative. A standardized questionnaire was used to collect data concerning demographic and socioeconomic aspects, history of previous hepatitis infection, social and sexual behaviors, and number of donations. Variables were grouped into sets of hierarchical categories. Cases and controls were compared using logistic regression, odds ratios, and 95% confidence intervals. The statistical significance of the associations was assessed through likelihood ratio tests based on a P value >0,05.
Results
The prevalence of anti-HCV among blood donors was 1.1%. Most of the donors were white and males. In the multivariate analysis, independent predictors of anti-HCV positivity were: intravenous drug use, blood transfusion >10 years earlier, having had two to four sexually transmitted diseases, incarceration, tattooing, sex with a hepatitis B or C virus carrier or with intravenous drug users.
Conclusion
Intravenous drug use, blood transfusion, and tattooing were the main risk factors for anti-HCV positivity among blood donors from southern Brazil, but sexual HCV transmission should also be considered.

Manteniendo los ejemplos a mano, revisaremos aquí cómo se llevan a cabo estos estudios.

1.- El primer paso del estudio es identificar un grupo de pacientes que ya presenta o fue afectado por la enfermedad (los casos).

¿Qué enfermedad presentaban los casos de los estudios CC1 y CC2?

Respuestas:
CC1: Fractura de cadera
CC2: Hepatitis C (VHC)

¿Cómo se identificaron los casos de los estudios CC1 y CC2?

Respuestas:
CC1: Pacientes que ingresan con fractura al servicio de urgencia de un hospital.
CC2: Entre una muestra al azar de donantes de sangre cuyo tamizaje resultó positivo para VHC

2.- Lo segundo es seleccionar un grupo de personas que servirán de controles (de allí el nombre de este tipo de diseño).

Los controles pueden ser uno por cada caso o más (generalmente no más de cuatro), y deben ser representativos de la población de la que se extrajeron los casos. La selección de los controles habitualmente implica:

- Obtenerlos del mismo entorno del que provienen los casos. Por ejemplo, si los casos son pacientes hospitalizados, los controles se podrían obtener de pacientes atendidos en el mismo servicio clínico; si los casos son de la comunidad, los controles se extraen de la misma zona geográfica y de similar nivel socioeconómico. La mejor forma de asegurar que los controles sean representativos de la población de la que provienen los controles, sin embargo, es extraerlos mediante un muestreo aleatorio desde dicha población. Con esto se asegura que los controles hayan tenido la misma posibilidad potencial de haber estado expuestos al factor de riesgo que los casos. He aquí un ejemplo hipotético para ilustrar el concepto: *Suponga que el factor de riesgo que usted desea estudiar es el consumo de alcohol. Si los casos constituyen un grupo multicultural y, en cambio, los controles provienen de una población cuya religión predominante les prohíbe consumir alcohol, por este solo hecho los enfermos tendrán una mayor frecuencia de exposición al alcohol, sin que ello implique necesariamente que el alcohol esté involucrado en el desarrollo de la enfermedad*.

- A menos que se desee evaluar la edad o el sexo como factor de riesgo (en cuyo caso no corresponde hacer pareo), se suele seleccionar controles pareados por edad y sexo (si el caso es un hombre de 45 años, se busca otro hombre de edad similar), para evitar que éstas no resulten variables confusoras. Sin embargo,

que en el estudio se haya efectuado pareo por edad y sexo no es *per se* una condición de calidad del estudio.

- Verificar que los controles no sean en realidad casos, es decir, al seleccionarlos debe haber una seguridad razonable de que no fueron afectados por la enfermedad.

¿Qué medidas se adoptaron en los estudios CC1 y CC2 para lograr similitud entre casos y controles?

Respuestas:
CC1: Los controles se obtuvieron entre pacientes sin fractura de cadera admitidos en los mismos hospitales con enfermedades agudas no asociadas al uso de benzodiazepinas y sin contraindicaciones al uso de benzodiazepinas (es decir, sin predisposición o limitación especial para el uso de benzodiazepinas). Los controles fueron pareados por edad (rango de 5 años), sexo y semana de admisión.
CC2: Los controles también fueron donantes, que resultaron negativos para VHC, próximos en el tiempo al respectivo caso y del mismo centro.

3.- Una vez identificados los casos y los controles, se procede a evaluar en qué proporción de ambos grupos ha existido exposición a los factores de riesgo que se desea estudiar (recuerde que los factores de riesgo pueden ser uno o varios simultáneamente).

El dato sobre la exposición puede encontrarse disponible en la ficha clínica del paciente, en una base de datos existente, o puede haber sido preguntado a éste o a sus familiares a través de un cuestionario. En esta etapa es importante que la información sobre las variables de exposición sea buscada con la misma acuciosidad en ambos grupos (por ejemplo, mediante un cuestionario estructurado), si no, un grupo puede aparecer más expuesto simplemente porque el dato se investigó con mayor énfasis en él.

Cuando el dato depende de lo que el paciente recuerda, por el hecho de tener conocimiento de su enfermedad y haber prestado atención a ella, es probable que los casos recuerden con mayor facilidad o hagan más esfuerzo por recordar el antecedente de exposición que los controles. Esta desviación se conoce como sesgo de recuerdo y es una de las limitaciones a tener presentes en los estudios de casos y controles.

¿Qué variables de exposición se estudiaron en CC1 y CC2?

Respuestas:
CC1: Uso de benzodiazepinas. A eso se agregó diversas variables de control, tales como edad, sexo, altura y peso, índice de masa corporal, lugar de residencia, estado marital, historia personal y familiar de fractura, cirugía, enfermedades asociadas, edad de menopausia, paridad, dieta, limitaciones físicas (audición, visión), etc.
CC2: Historia de exposición a sangre por transfusiones previas o riesgo ocupacional (ejemplo: pinchazos accidentales con agujas), uso de drogas intravenosas, tatuajes, acupuntura, cirugía, hospitalizaciones previas y administración de medicamentos por vía parenteral, edad de primera relación sexual, número de parejas sexuales, historia de enfermedades de transmisión sexual, sexo con parejas con antecedentes de drogas IV o que han tenido hepatitis.

¿Qué métodos se utilizaron para obtener la información sobre las variables de exposición en los estudios CC1 y CC2?

Respuestas:

CC1: Cuestionarios, fichas clínicas y muestras de sangre, incluyendo llamadas telefónicas a los médicos de los pacientes.
CC2: Un cuestionario estandarizado aplicado por igual en ambos grupos.

¿Cree usted que hay riesgo de sesgo de recuerdo en CC1 y CC2?

Respuestas:
CC1: Probablemente, pero se adoptaron medidas para evitarlo, como utilizar varias fuentes para obtener los datos, incluyendo pruebas de laboratorio.
CC2: Es posible, pero se intentó minimizarlo preguntando a casos y controles por un mismo período de tiempo y usando un cuestionario estandarizado.

4.- Lo que resta ahora es comparar la proporción en que los casos y controles han estado expuestos a la variable que se desea estudiar.

Si ambos grupos han estado expuestos de manera similar, lo más probable es que esa variable no constituya un factor de riesgo para la enfermedad. Mientras mayor sea la diferencia en la frecuencia de exposición entre los grupos, mayor será la probabilidad de que exista una relación causal entre ambas. El resultado se obtiene de la siguiente forma:

- Utilizaremos como ejemplo hipotético un estudio que pretende identificar factores de riesgo de insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación mecánica en pacientes con neumonía. Los casos son 100 pacientes con neumonía que requirieron ventilación mecánica y los controles a 100 pacientes hospitalizados por neumonía que fueron tratados sin necesidad de apoyo ventilatorio. Los potenciales factores de riesgo estudiados fueron la edad, la presencia de comorbilidad (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC, cardiopatía), el tiempo de evolución del cuadro antes del inicio del tratamiento antibiótico y la presencia de signos de gravedad al ingreso (fiebre, polipnea, hipoxemia).

- Tomemos ahora una de estas variables de exposición, por ejemplo, la presencia de EPOC. Para estimar si la EPOC es un factor de riesgo de la necesidad de

ventilación mecánica en estos pacientes, debemos calcular en primer término la frecuencia de EPOC en los pacientes de cada grupo. En nuestro ejemplo, un 20% de los casos fue portador de EPOC (20/100), versus un 5% (5/100) de los controles. En los estudios de casos y controles, estas proporciones se expresan en forma de Odds:

- La Odds de la exposición en los casos es 1:4, es decir 1 paciente expuesto por cada 4 no expuestos (20 portadores de EPOC por cada 80 no portadores).

- La Odds de la exposición en los controles es 1:19, es decir 1 paciente expuesto por cada 19 no expuestos (5 portadores de EPOC por cada 95 no portadores).

- La razón entre ambas Odds (Odds Ratio, OR) expresa la diferencia en la frecuencia de la exposición en ambos grupos, tal como explicita el gráfico siguiente.

$$OR = \frac{1 \div 4}{1 \div 19} = \frac{0.25}{0.053} = 4.75$$

Este OR de 4,75 puede interpretarse de la siguiente forma: la posibilidad de ser portador de EPOC es casi 5 veces mayor en los pacientes con neumonía que llegan a requerir ventilación mecánica.

Cuando el OR es menor de 1, la interpretación es la misma: en nuestro ejemplo, un OR de 0,2 implicaría que la posibilidad de ser portador de EPOC es 5 veces más baja en los pacientes con neumonía que llegan a requerir ventilación mecánica (es decir, la EPOC sería un factor protector respecto de la necesidad de ventilación mecánica en estos pacientes).

Cuando el estudio evalúa varios factores de riesgo simultáneamente, como en nuestro ejemplo, la conclusión final sobre la asociación entre cada factor y la enfermedad deriva de un análisis estadístico más complejo. La mayoría de las veces los autores utilizarán el término análisis multivariado [*multivariate analysis*] para referirse a él y los OR resultantes aparecerán descritos como OR ajustados [*adjusted* OR]. Pero esto es materia de notas posteriores.

Ventajas y limitaciones de los estudios de casos y controles

En general, éstas son:

Ventajas	Desventajas
Mejor diseño para enfermedades raras	Problemas con la secuencia temporal de los datos
Se puede llevar a cabo con rapidez (eventos de interés ya ocurrieron)	Puede ser difícil decidir cuándo se adquirió la enfermedad realmente
Permite estudiar varias exposiciones a la vez	Se puede no detectar pacientes que todavía están en período latente
Práctico para brotes y estudios en medio hospitalario	No permite calcular riesgo (no sabemos qué proporción de los expuestos hará la enfermedad, sólo sabemos qué proporción de los enfermos estuvo expuesto)
	El potencial de sesgo puede ser alto

Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.