

# Estudios de casos y controles

**Nigel Paneth M.D., MPH**

College of Human Medicine Michigan State Univ.

[paneth@msu.edu](mailto:paneth@msu.edu)

**Nicolás Padilla, M.D.**

Universidad de Guanajuato, México

[padilla@celaya.podernet.com.mx](mailto:padilla@celaya.podernet.com.mx)

Inicialmente en el sitio: [www.pitt.edu/~super1/](http://www.pitt.edu/~super1/)

# **Evolución de los Estudios de Casos y Controles**

## **1. Caso**

**¿Qué es un caso?**

**Consolidando diferentes signos y síntomas en casos, fue una punto clave en el desarrollo de la medicina.**

## 2. Serie de Casos

- **Reuniendo muchos casos individuales en un grupo, y describiendo los hallazgos en el grupo, se inició a principios del siglo XVIII.**
- **Figura clave - PCA Louis en Francia. ‘El método numérico’.**
- **Comúnmente el más frecuente tipo de artículo en medicina.**

# 3. Estudio Caso-Control

- En su más simple forma, compara una serie de casos a un pareada serie de controles.
- Posiblemente el primer estudio de c-c fue por Whitehead en el episodio de la bomba de agua de Broad Street, 1854 (Snow no hizo un estudio c-c).
- Primer estudio c-c moderno fue el estudio de Janet Lane-Claypon de cáncer de mama e historia reproductiva en 1926.
- Cuatro estudios de c-c implicando tabaquismo y cáncer de pulmón aparecieron en 1950, estableciendo el método en epidemiología.

# Hechos de los Estudios de Casos-Controles

## 1. Direccionalidad:

Resultado a exposición

## 2. Tiempo:

Retrospectivo para la exposición, pero la evaluación del caso puede ser retrospectivo o concurrente.

## 3. Muestreo:

Casi siempre sobre un resultado, pareando los controles a los casos.

# **Dos Características de los Casos**

## **1. Representatividad:**

**Idealmente, casos son una muestra al azar de todos los casos de interés en la población fuente (v.gr.de datos vitales, datos de registros). Más comúnmente son una selección de casos disponibles de un hospital o clínica.**

## 2. Métodos de selección

La selección puede ser de casos incidentes o prevalentes:

- Casos incidentes son aquellos derivados de **evaluación actual y continua de casos sobre el tiempo.**
- Casos prevalentes son los derivados de una **encuesta transversal.**

# Características de los controles

- ¿Quién es el mejor control? ¿Cuál es el universo de donde se obtendrán los controles?
- Si los casos son una muestra aleatoria de los casos en la población, los controles deberán ser una muestra aleatoria de todos los no casos en la población muestreada **al mismo tiempo**



# Tres cualidades necesarias en los controles

- **Comparabilidad** es más importante que la **representatividad** en la selección de los controles.
- El control deberá estar **en riesgo** de la enfermedad
- El control deberá parecerse al caso en todos los aspectos **EXCEPTO** para la presencia de enfermedad ( y cualquier factor de riesgo, aún desconocido, para la enfermedad)

# Comparabilidad contra representatividad

Usualmente, casos en un estudio casos controles **no son una muestra al azar** de todos los casos en la población, y, los controles deberán ser seleccionados en la misma forma ( y con los mismos sesgos) como los casos.

**Segue de lo de arriba, un grupo de controles potenciales deberá ser definido. Este es un universo de personas de quienes los controles deberán ser seleccionados (base de estudio).**

# Base estudio

**Imaginando la base de estudio es un ejercicio útil antes de decidir la selección de controles.**

**La base de estudio está compuesta de población en riesgo de exposición sobre un periodo de riesgo de exposición.**

**Casos emergen dentro de una base de estudio. Controles deben emerger **de la misma base de estudio**, excepto que ellos no son casos.**

**Por ejemplo, si casos son seleccionados exclusivamente de pacientes hospitalizados, controles deberán ser seleccionados de pacientes hospitalizados.**

- Si casos deben ser sometidos a un proceso de evaluación (v.gr. Monitoreo), los controles deberán ser sometidos al mismo también.

Si los casos deben tener cierta edad antes de que se conviertan en casos, debe ser igual con los controles.

- Si la exposición de interés es **acumulada sobre el tiempo**, los controles y los casos deberán tener la misma oportunidad de ser expuestos a la exposición.

# Cinco puntos en pareando

**1. Selección de controles es usualmente a través de parear.**

**VARIABLES PAREADAS (v.gr. Edad) y CRITERIOS DE PAREACIÓN (v.gr. Dentro del mismo grupo de 5 años de edad) DEBERÁ SER DEFINIDO CON ANTERIORIDAD.**

**2. Controles deberán ser pareados individualmente (más común) o pareando con frecuencias.**

**Individual pareación:** búsqueda de uno (o más) controles quienes tienen los criterios de pareación. Pareación (Trío) por pares es cuando hay uno (dos) control(es) individualmente pareados a cada caso.

**Pareando de frecuencias:** seleccione una población de controles que todas las características sean parejas a las características de los casos.v.gr. Si 15% de casos son menores de 20 años, 15% de los controles lo deberán ser, también.



3. **Evite sobre-parear.** Paree sólo para factores conocidos de ser causas de la enfermedad.

4. Obtenga **poder** por parear **más de un control** por caso. En general, N de controles deberá ser  $\leq 4$ , debido a que no hay beneficio adicional de poder, por arriba de esas cifras.

5. Obtenga **generalizabilidad** por parear más de **un tipo de control**

# Ventajas y Desventajas de Estudios Casos Controles

## Ventajas:

1. Sólo tipo de estudio en **raras** enfermedades
2. Importante para entender **nuevas** enfermedades
3. Comunmente usados en **estudios de brotes**
4. Útil si **el periodo de incubación es largo**
5. Relativamente **barato**

# Desventajas:

1. **Susceptible a sesgo** si no es planeado cuidadosamente
2. Especialmente susceptible a **misclasificación de la exposición**
3. Especialmente susceptible a **sesgo de recuerdo**
4. Restringido a **único resultado**
5. **Tasas de incidencia** no se pueden calcular
6. No pueden evaluar los efectos de **las variables pareadas**

# Ejemplos de Problemas

- El estudio de Doll en 1951 de tabaquismo y cáncer de pulmón. El problema fue que la población control (enfermedad pulmonar) estuvo sesgada en relación a la exposición.
- El estudio de McMahon en 1981 de café y cáncer de páncreas. El problema fue que algunos de los controles pudieron estar sesgados en relación a la exposición debido a que enfermedades relacionadas al café fueron excluidas del grupo control.

# Algunos Descubrimientos Importantes

## 1950's

- **Tabaquismo y cáncer de pulmón**

## 1970's

- **Dietilestilbestrol y adenocarcinoma vaginal**
- **Estrógenos postmenopaúsicos y cáncer endometrial.**

## **1980's**

- **Aspirina y síndrome de Reye**
- **Uso de tampones y síndrome de choque tóxico**
- **L-triptófano y síndrome de mialgia eosinofilia**
- **SIDA y prácticas sexuales**

## **1990's**

- **Efectividad de vacunas**
- **Dieta y cáncer**

# Análisis Básico

Para un control

Datos son expresados en una tabla de cuatro celdas y la razón de momios(OR) es calculada (los riesgos relativos no pueden ser usados aquí- ¿Por qué?).

	<u>Casos</u>	<u>Controles</u>
<u>Expuestos</u>	a	b
<u>No expuestos</u>	c	d

$$OR = ad/bc$$

# Análisis Pareado

Para un control

Datos son expresados en una tabla de cuatro celdas, y el número de pares concordantes y discordantes son calculados. El test de McNemar es (p.288-9)

	<u>Caso</u>	
	<u>Expuesto</u>	<u>No expuesto</u>
<u>Expuesto</u>	Ambos	<b>Mezcla</b>
<u>Controles</u>	<b>Mezcla</b>	Ninguno
<u>No expuesto</u>		



# Análisis Pareado

Para un control

	<u>Caso</u>	
	<u>Expuesto</u>	<u>No-expuesto</u>
<u>Expuesto</u>	r	s
<u>Controles</u>		
<u>No expuesto</u>	t	u

$$\text{McNemar } \chi^2 = \frac{(t + s)^2}{(t - s)}$$

# Más Puntos Acerca del Análisis de Casos- Controles

- La razón de momios (OR) es una buena estimación del riesgo relativo cuando la enfermedad es rara (prevalencia menor a 20%).
- Puede incrementarse a  $N > 1$  controles.
- Prueba estadísticas es con la chi cuadrada (análisis sin parear) o por la chi cuadrada de McNemar (análisis pareado).
- Puede ser extendida a múltiples estratos (chi cuadrada de Mantel-Haenzel)

# Fundamentos Teóricos

**1. "Estudios de casos-contróles deberían ser vistos como esquemas de muestreo eficientes de la experiencia de la enfermedad de cohortes abiertas o cerradas" (M & T, p. 230)**

**2. "La razón de momios de la exposición derivada de los estudios casos-contróles es igual a la razón de momios de la enfermedad derivada de estudios cohorte" (p.231)**

### 3. La incidencia de razón de tasas:

$$\frac{\underline{X}_e}{T_e} \text{ dividida entre } \frac{\underline{X}_o}{T_o}$$

puede también ser escrita como:

$$\frac{\underline{X}_e}{\underline{X}_o} \text{ dividido entre } \frac{T_e}{T_o}$$

**4. ”En un estudio casos-contróles basado en una población dinámica,  $X_e$  and  $X_o$  (casos expuestos y no expuestos) son directamente evaluados y la razón  $T_e/T_o$  puede ser estimado en una forma sin sesgo no dependiente en la suposición de la enfermedad rara por la razón de prevalencia de expuestos contra no expuestos en riesgo de la base del estudio.**

**5. "cualquier grupo de individuos prevalentes en riesgo para la enfermedad en la población fuente durante el periodo del estudio (v.gr. La base del estudio) que correctamente reflejan la razón de exposición a las personas- tiempo no expuestas, en esta población en este periodo, pueden ser usadas con este propósito."**

**6. "Ya que  $Y_e/Y_o$  (la probabilidad de la exposición entre los controles) es una estimación no sesgada de  $T_e/T_o$ , los controles deben ser vistos como reflejando la exposición persona-tiempo por status de exposición." (p.231)**