

Investigación clínica XI

Del juicio clínico al diseño de casos y controles

Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica,
Coordinación de Investigación en Salud,
Instituto Mexicano del Seguro Social,
Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan O. Talavera.
Correo electrónico: jotalaverap@uamex.mx

Resumen

El diseño de casos y controles, al igual que la cohorte histórica, carga con una serie de posibles sesgos derivados de reconstruir los hechos una vez que ha sucedido el desenlace, además de los sesgos generados por la selección del grupo control. Se caracteriza por contar con una serie de casos, para los cuales se identifica un grupo comparativo (controles). Es decir, se parte del desenlace hacia la causa y, en consecuencia, se obliga a reconstruir los hechos en el sentido opuesto a como sucede el fenómeno de causalidad. No obstante, habrá que tener en mente el diseño arquitectónico y considerar en cada apartado —estado basal, maniobra y desenlace— aquellas características necesarias para demostrar el efecto de la maniobra, evitando un ensamble inadecuado y los sesgos de susceptibilidad, de ejecución y de detección. El sesgo de transferencia solo podrá ser controlado cuando se cuente con una población definida, ya sea de base poblacional o anidada en una cohorte. Cuando no se cuente con una población definida, este diseño solo se recomienda para enfermedades raras.

Palabras clave

estudios de casos y controles
ensayo clínico

Summary

The case-control design like the historical cohort carries a number of potential biases as a consequence of the reconstruction of events once the outcome has occurred, and as a consequence of the bias generated by the selection of the control group. This design is characterized by a number of cases (cases), for which we identify a comparison group (controls). It begins at the outcome in direction to the probable cause; therefore, it requires reconstructing events in the opposite direction as it occurs in the phenomenon of causality. However, we must always keep in mind the architectural design, and consider in each section —baseline, maneuver and outcome— characteristics that allow us to demonstrate the effect of the maneuver, avoiding improper assembly, susceptibility, performance and detection bias. The transfer bias can only be controlled with the provision of a defined population, whether it is a population based case-control study or a case-control study nested in a cohort. When a defined population is not possible, this design is only recommended in rare diseases.

Key words

case-control studies
clinical trial

Si bien el estudio de casos y controles aparentemente es un diseño sencillo para resolver cuestionamientos, sin duda alguna es el más complejo. Al igual que la cohorte histórica, carga con una serie de posibles sesgos derivados de la reconstrucción de los hechos que anteceden al desenlace, además de los sesgos en la selección del grupo control. Por lo anterior, este diseño deberá considerarse solo en las ocasiones en que no sea posible responder la pregunta clínica por medio de un ensayo clínico o de un estudio de cohorte.

La recolección de la información necesaria para documentar el fenómeno de causalidad —descrito bajo el con-

cepto de arquitectura de la investigación o juicio clínico (figuras 1, 2 y 3)— se lleva a cabo bajo condiciones ideales por medio del ensayo clínico, cuya característica más importante es la asignación de la maniobra (experimental). Cuando este diseño no es posible se recurre a la cohorte, que conserva la oportunidad de seguir a la población en estudio a lo largo del tiempo, con la posibilidad de documentar la maniobra antes de que se presente el desenlace (longitudinal). Sin embargo, habrá que considerar el diseño de casos y controles si la rareza del fenómeno que se analiza, la dificultad para completar el tamaño de la muestra o el uso pertinente de los recursos, obligan a ello.

Este diseño se caracteriza por contar con una serie de casos para los cuales se identifica un grupo control (grupo comparativo). A diferencia del ensayo clínico y del estudio de cohorte —en el que se asigna (experimental) o se identifica la maniobra (observacional) antes del desenlace y se le da seguimiento hasta la evaluación de este (longitudinal)—, en el estudio de casos y controles se trata de reconstruir el efecto de la maniobra una vez que ha ocurrido el desenlace (para los casos) o se ha documentado su ausencia (grupo control) (figura 4). Es decir, se parte del desenlace y se reconstruye la información en dirección hacia la probable causa (figura 5); este diseño obliga a reconstruir los hechos en el sentido contrario a como ocurre el fenómeno de causalidad.

Características principales

El diseño de casos y controles tiene limitaciones en la documentación de la información similares a las del estudio de cohorte histórica (cuadro I) y, en consecuencia, los sesgos son semejantes.

Exposición a la maniobra

Se trata de un estudio observacional en el que solo se mide la exposición a la maniobra. A diferencia de los estudios de cohorte, aquí la maniobra no divide a los sujetos en dos grupos (en la cohorte, en expuestos y no expuestos), sino que la

identificación de la exposición parte del hecho de ser caso o control, lo que provoca que al interior de cada uno de estos grupos (casos o controles) se genere un subgrupo de sujetos expuestos y no expuestos (figura 5). Documentar el efecto de la maniobra principal en el estudio de casos y controles —a diferencia de lo que ocurre en el ensayo clínico, donde las condiciones basales y las comaniobras están controladas y la maniobra principal se asigna en forma aleatoria—, implica registrar todas las posibles variables de confusión presentes en el estado basal (sesgo de susceptibilidad) o cómo intervienen las comaniobras (sesgo de ejecución).

Seguimiento de los sujetos

Algunos autores consideran que el estudio de casos y controles es longitudinal cuando existen registros previos al desenlace, tanto para los casos como para los controles. Sin embargo, es difícil que suceda así, de no ser el registro de vacunas que se lleva en la totalidad de la población o cuando el estudio se desarrolla en una cohorte; en esas situaciones, la evidencia será de mayor calidad puesto que se contará con la exposición antes de que aparezca el desenlace.

En la mayoría de las ocasiones, la reconstrucción se realiza por medio del interrogatorio, con lo que el registro de lo sucedido en la exposición y el desenlace son simultáneos (transversal). Esta forma de obtener la información es común cuando los integrantes del grupo control están relacionados con los casos o cuando aceptan participar en el estudio a través de llamadas telefónicas o por internet; incluso, puede

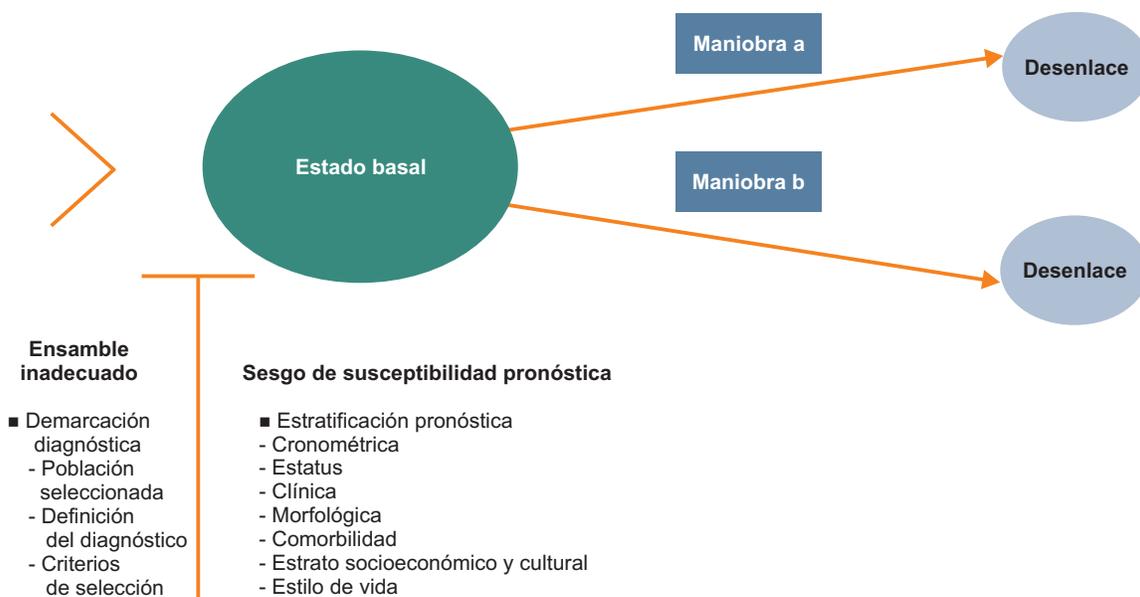


Figura 1 | Características por considerar para evitar un ensamble inadecuado y el sesgo de susceptibilidad

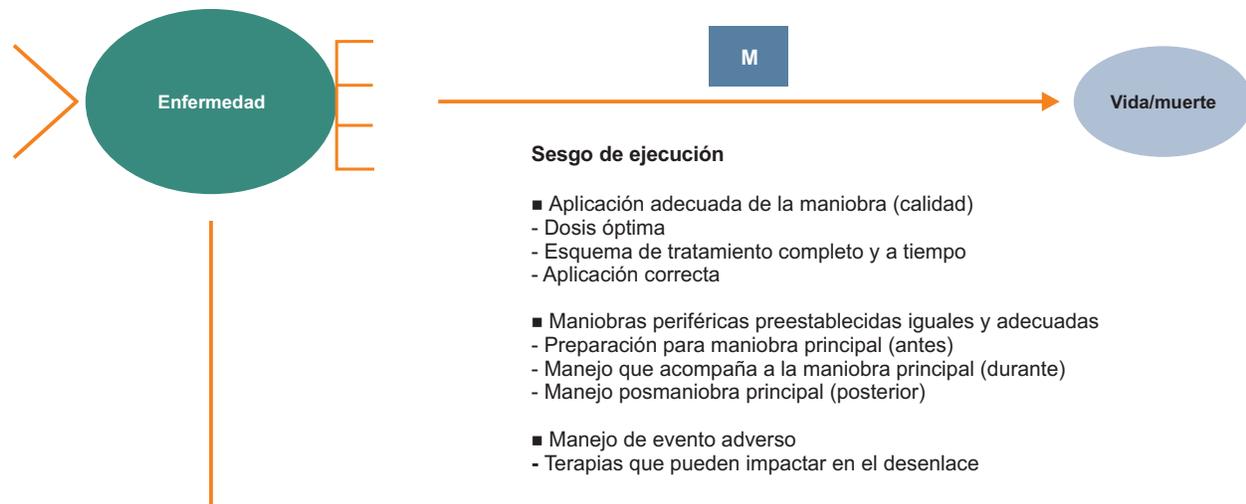


Figura 2 | Características por considerar para evitar el sesgo de ejecución

sucedier con controles hospitalarios, aunque en estos últimos ocasionalmente se puede reconstruir la información en forma longitudinal, si se dispone de registros previos. Obtener la información en forma transversal puede provocar sesgos por la mala calidad de los datos en todos los componentes del fenómeno de causalidad (estado basal, maniobra, desenlace), debido comúnmente al recordatorio diferencial entre los integrantes del grupo de casos y del grupo control.

Direccionalidad en las mediciones

El diseño de casos y controles es retrolectivo (retrospectivo). A diferencia de la cohorte histórica —que también es retrolectiva, pero cuyo ensamble de la población se realiza a partir del estado basal—, el ensamble de la población se realiza a partir del desenlace (ser caso o control). Es decir, en la mejor de las situaciones, la calidad de la información no solo depende de su recolección previa con fines ajenos al objetivo de interés (por ejemplo, la cartilla de vacunación no se diseñó pensando en evaluar posteriormente su asociación con alguna patología y, de igual forma, se omitió una gran cantidad de variables de confusión), sino también de los sesgos de transferencia al tratarse de una cohorte de supervivientes (en una población definida cabe la posibilidad de incluir tanto casos vivos y muertos, como controles vivos y muertos).

Búsqueda de asociación

La búsqueda de un grupo control para una serie de casos se lleva a cabo siempre con la intención de establecer asociaciones.

Selección del grupo control

La selección del grupo control constituye el proceso más difícil de este tipo de diseño y puede inducir sesgos en todos los apartados del fenómeno de causalidad, especialmente el sesgo de transferencia.

Habitualmente, los integrantes del grupo de casos son seleccionados entre pacientes que si bien son atendidos en una misma unidad médica, proceden de distintas regiones geográficas. Son pacientes preseleccionados: en principio, buscaron atención médica por distintas razones; después, tuvieron que ser evaluados por lo menos por un médico antes de llegar al hospital; además, deben aceptar o no participar en el estudio y cubrir una serie de criterios de selección. De tal forma, es difícil determinar de qué población provienen o a quién representan.

Población definida

Si se conoce la población de origen de los casos y esta a su vez resulta claramente definida, la mayor dificultad del diseño del estudio está resuelta. Esto ocurre cuando el estudio de casos y controles es de base poblacional o analiza un grupo anidado en una cohorte. En ambas situaciones se cuenta con el total de la población que dio origen a los casos y, evidentemente, de donde se seleccionarán los controles. Incluso, es posible determinar a qué grupo corresponden las muertes (si existen). Cuando el número de sujetos de la población excede el tamaño calculado de la muestra, también es posible hacer una selección aleatoria de los casos al igual que de los controles.

Dado que generalmente en los estudios de cohorte se documenta información de la población en análisis —que

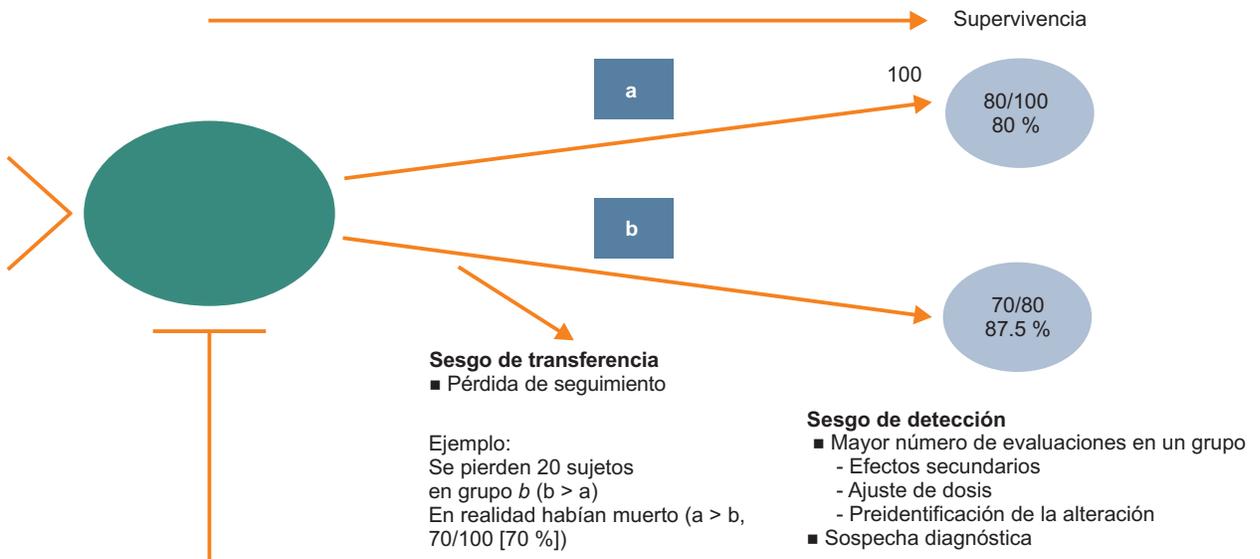


Figura 3 | Características por considerar para evitar el sesgo de detección y transferencia

fue medida antes de que ocurriera el desenlace que se examinará en el estudio de casos y controles, se evitan errores en la documentación de dicha información. Los *estudios de casos y controles anidados en una cohorte* tienen características adicionales: suelen restringirse al análisis de los elementos de interés que se obtienen durante la evaluación inicial de la cohorte (que correspondería al estado basal del

estudio de casos y controles), en lugar de abocarse a los elementos del total de la cohorte. De esta forma se examinan únicamente los sujetos que han desarrollado el desenlace y un grupo control. Lo anterior permite optimizar los recursos y preservar en el resto de los sujetos de la cohorte, los elementos que se estudian (muestras sanguíneas, tejidos, etcétera).

Primero se tiene una serie de casos (IAM= infarto agudo al miocardio) y se identifica un grupo control (sin IAM)

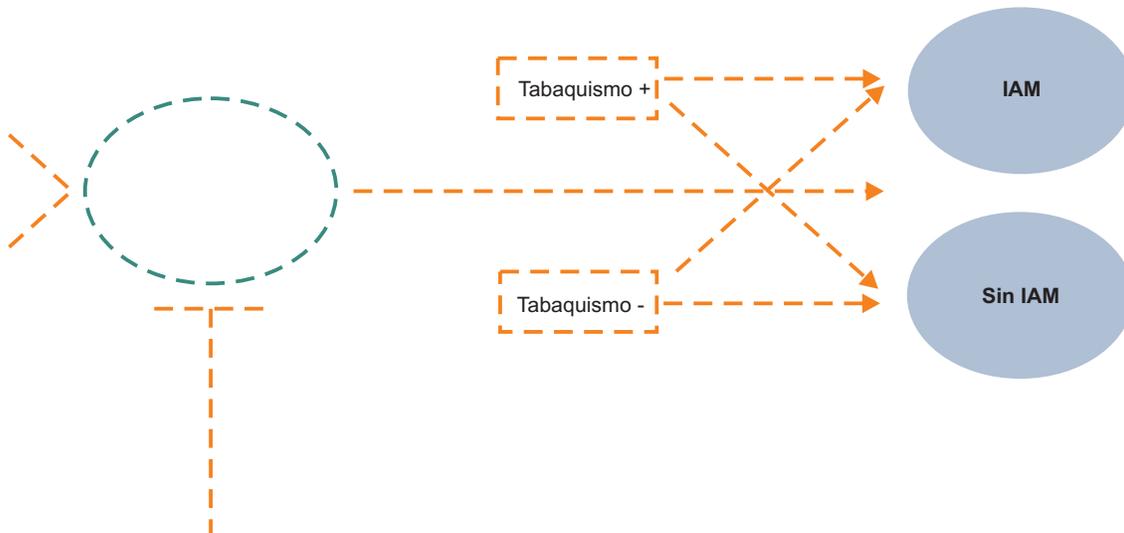
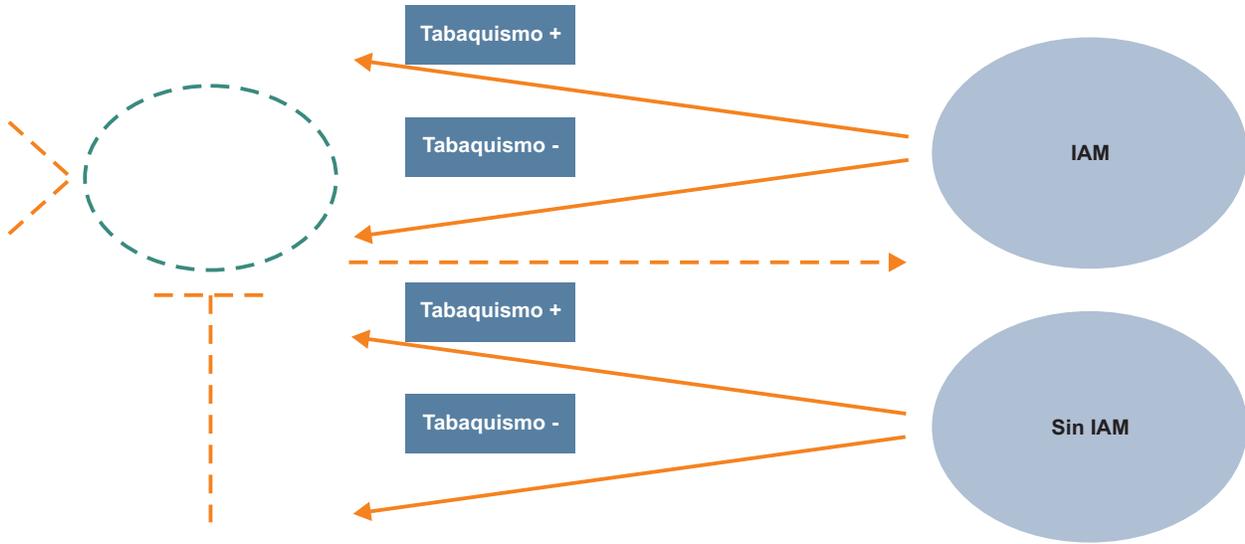


Figura 4 | Estudio de casos y controles. Identificación del caso y selección del control



Se documenta la presencia o no de exposición al factor de interés. Se parte del desenlace y se trata de identificar la probable causa

Figura 5 | Estudio de casos y controles. Documentación de la exposición

Población no definida o de fuente secundaria

Como es común que no se disponga de una población definida, existen diferentes estrategias para obtener sujetos control con probabilidad de pertenecer a la misma población de los casos. Lo más usual es incluir a vecinos o amigos de los casos, a individuos invitados telefónicamente o por internet (de quienes previamente se ha identificado que provienen de la misma región geográfica que los casos) y, en la mejor de las condiciones, a controles hospitalarios. Cualquiera que sea la situación, suele existir una sub o sobrerrepresentación de la exposición, que alterará los resultados.

Reconstrucción fenomenológica de los hechos

Los hechos deben ser reconstruidos de acuerdo con el fenómeno de causalidad, sin importar las limitantes propias de cómo se ensambla la población (del desenlace a la exposición) y cómo se recolectan los datos (retrolectiva y transversalmente). Para ello existe una serie de recomendaciones:

- Establecer claramente los criterios para integrar la población por estudiar, aplicables tanto para los casos como para los controles (figura 1). Es necesario trasladar el interrogatorio o la búsqueda de la información en el expediente

Cuadro I | Características principales de los estudios de casos y controles

Diseño	Observacional/ Experimental	Longitudinal/ Transversal	Proyectivo/ Retrolectivo/ Retrospectivo	Comparativo/ Descriptivo	Medición
Cohorte	Observacional	Longitudinal	Prol/Retrol/Rp	Comparativo	Incidencia
Casos y controles	Observacional	Long/Trans	Retrolectivo	Comparativo	Proporción caso/control

El enfoque metodológico considera cuatro características: 1. La imposición o no de la maniobra con fines de investigación: estudio observacional o experimental. 2. Seguimiento (longitudinal) o no (transversal) del paciente a lo largo del tiempo. 3. Direccionalidad en la obtención de la información: proyectiva, retrolectiva y retrospectiva. 4. La búsqueda o no de asociación de dos o más variables: comparación o descripción.

La medición de la ocurrencia del desenlace se determina mediante la incidencia, la prevalencia o la proporción caso-control

al periodo que para cada caso o control correspondería al estado basal, y habrá que procurar lo siguiente:

- a) Limitar, en lo posible, el universo de trabajo solo a los sujetos que pertenezcan a una misma región.
 - b) Definir los criterios diagnósticos, es decir, la población que se desea analizar.
 - c) Definir los criterios de selección, es decir, las características que deben reunir los sujetos en quienes no se ha manifestado el desenlace o, si el interés es evaluar su progresión más que su aparición, en quienes todavía es incipiente. Aunque resulta obvio, debe cuidarse que esos criterios no incluyan a sujetos sin indicación ni contraindicación de la maniobra, pero sí a aquellos en los que es posible que ocurra el desenlace.
- Documentar todas las variables en el estado basal que pueden modificar el efecto de la maniobra sobre el desenlace, o que independientemente de la maniobra participen en la aparición del desenlace (figura 1).
 - Definir claramente la exposición y, de ser posible, graduarla en magnitud y tiempo, así como todas las posibles comaniobras (figura 2).
 - Procurar seleccionar casos diagnosticados recientemente, para evitar que la exposición a la maniobra haya sido modificada después del diagnóstico.
 - Determinar cuáles serán las fuentes de documentación para obtener los datos de los casos. Estas deberán ser las mismas que en los controles (figura 3).
 - Homologar la manera de reconstruir la información en los casos y los controles, ya sea que se base en datos previamente obtenidos o en un interrogatorio. Resultaría erróneo conseguir la información de los casos en el expediente y en los controles, mediante un interrogatorio.
 - Asignar a personas diferentes las tareas de reconstrucción de los hechos. Resulta ideal que quien obtiene la información del estado basal sea ajeno a quien docu-

menta la exposición a la maniobra y ambos, a su vez, diferentes de quien documenta el desenlace.

- Obtener la información en el orden en que se presenta el fenómeno de causalidad (estado basal, maniobra y desenlace).

Comentarios

Sin duda, además de los errores mencionados, la reconstrucción de los hechos a partir del desenlace conlleva sesgos de transferencia, dado que en los casos y en los controles por lo general solo se evalúan supervivientes.

Es recomendable evitar el diseño de casos y controles como estrategia para documentar el fenómeno de causalidad cuando la respuesta se puede obtener por medio de un ensayo clínico o una cohorte. Lo que tiene en común con los demás diseños de investigación es que solo se trata de una herramienta para documentar el fenómeno de causalidad; por lo tanto, la sugerencia principal es mantener siempre la estructura mental del juicio clínico, donde se conceptualizan tres consabidos elementos: un estado basal en el que las características propias de un grupo de sujetos llevan a distribuirlos en subgrupos de acuerdo con su probabilidad de sufrir el desenlace aun antes de la exposición a cualquier maniobra (demarkación pronóstica); una maniobra principal con características propias acompañada de una serie de acciones alrededor de ella (comaniobras); y la medición del cambio en la condición basal o la aparición de nuevas características, que conocemos como desenlace.

Esa estructura fenomenológica habitual para los clínicos —juicio clínico/arquitectura de la investigación— es universal y no se ve modificada por la forma como se obtiene la información, ya sea en un ensayo clínico o un estudio observacional. Al realizar la evaluación estructurada de un artículo o al intentar responder un cuestionamiento mediante un estudio de investigación, siempre debe pensarse en el fenómeno de causalidad desde el punto de vista clínico.

Lecturas recomendadas

1. Feinstein AR. Clinical biostatistics. Saint Louis: Mosby; 1977.
2. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: WB Sanders; 1985.
3. Feinstein AR. Directionality and scientific inference. *J Clin Epidemiol* 1989;42:829-833.
4. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 2008.
5. Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research: applications to practice. Third edition. New Jersey: Pearson-Prentice Hall; 2009.
6. Talavera JO, Wachter-Rodarte NH, Rivas-Ruiz R. Clinical research III. The causality studies. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(3):289-294.
7. Talavera JO. Clinical research I. The importance of research design. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(1):53-58.
8. Cruz-Anguiano V, Talavera JO, Vázquez L, Antonio A, Castellanos A, Lezana MA, et al. The importance of quality of care in perinatal mortality: a case-control study in Chiapas, Mexico. *Arch Med Res* 2004;35(6):554-562.