

## **ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CASOS Y CONTROLES APAREADOS: ANÁLISIS DE RESULTADOS.**

### **Contenido:**

- I. Introducción
- II. Análisis:
  - Tabulación
  - Medidas de frecuencia.
  - Asociación
  - Asociación estadística
  - Asociación causal
  - Medidas del impacto potencial
- III. Anexo: Análisis dirigido

Nota: En esta unidad utilizaremos todos los conceptos estudiados con anterioridad. Por eso es importante que Ud. los haya entendido bien y haya realizado los ejercicios correspondientes. Sólo recordaremos, de forma resumida, los aspectos más importantes. Si no recuerda alguno de los conceptos, puede consultar de nuevo las unidades correspondientes.

### **I. Introducción.**

Los estudios epidemiológicos de casos-controles apareados tienen un diseño y un análisis específico, con algunas características diferenciales diferentes a las que hemos visto hasta ahora.

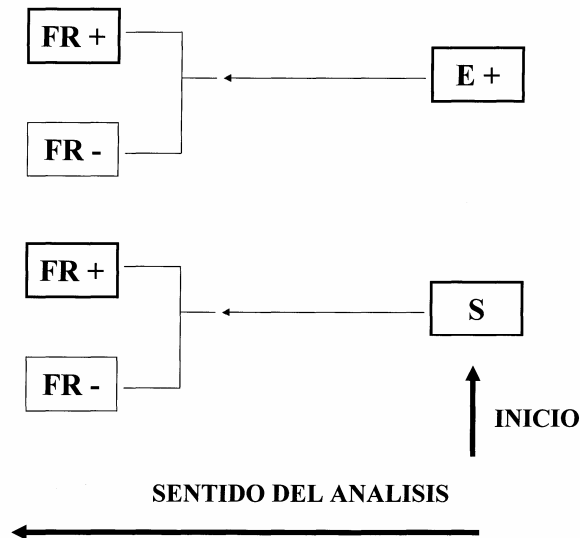
El apareamiento es una manera de EVITAR SESGOS (ya hemos visto que un sesgo es un error sistemático cometido en los estudios epidemiológicos que puede alterar la validez de nuestras conclusiones sobre la asociación causal entre un factor de riesgo y un efecto). En concreto, el apareamiento elimina la influencia de otras variables relacionadas con el efecto denominadas variables de CONFUSIÓN.

Una **Variable de Confusión**, es una variable (distinta al factor de exposición que estamos analizando) que está relacionada con el efecto y con la exposición del estudio. Vamos a ver un ejemplo: hemos diseñado un estudio para establecer la existencia de asociación causal entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón y, sólo, vamos a tener en cuenta esta variable de exposición. Sabemos que existen otros factores de riesgo, como el alcohol, que intervienen en la aparición de cáncer de pulmón. El consumo de alcohol tiene una influencia causal con el cáncer de pulmón (su consumo aumenta la probabilidad de aparición de la enfermedad y, un número determinado de casos de cancer de pulmón se producirán por efecto del alcohol). También sabemos que el alcohol está asociado al consumo de tabaco (un porcentaje importante de consumidores de alcohol fuman). Si no tenemos en consideración la influencia del alcohol en la aparición del cáncer, la fuerza de la asociación obtenida puede estar sobrevalorada por la influencia del factor de confusión.

Por ejemplo si obtenemos en el estudio un riesgo relativo de 5, sin tener en cuenta la influencia del alcohol, vamos a atribuir todo el efecto al tabaco. Con total seguridad, si neutralizamos –eliminásemos- el efecto del alcohol (mediante apareamiento o cualquier otra técnica) vamos a obtener un valor de la fuerza de la asociación menor, por ejemplo de 3. *¿Qué es lo que ha ocurrido?*: el valor de 5 inicial es igual a la influencia del tabaco(3) más la influencia del alcohol (2) y, al eliminar el componente atribuido al alcohol, hemos cuantificado con exactitud la influencia del tabaco (3).

**Diseño:** Estudio epidemiológico analítico en el que se comparan dos grupos de individuos cuya *diferencia* es la presencia (CASOS) o no (CONTROLES) de la enfermedad. Estos dos grupos son iguales en relación a la variable de confusión que queremos controlar, están apareados según el factor de confusión. *¿Cómo hemos apareado o emparejado a los individuos de estudio?*: Siguiendo el ejemplo del tabaco y el alcohol, por cada CASO con consumo de alcohol positivo, hemos seleccionado un CONTROL con consumo de alcohol positivo; por cada caso con consumo de alcohol negativo, hemos seleccionado un control sin exposición al consumo de alcohol. De esta forma la distribución de los individuos en los grupos de estudios son similares respecto

a la variable de confusión alcohol; de esta forma neutralizamos su influencia en la aparición del efecto.



No existe seguimiento a lo largo del tiempo. En el estudio se recogen los antecedentes de exposición al factor de riesgo en ambos grupos. En el análisis se compara la frecuencia de antecedentes de exposición.

**Utilidades.** Los estudios de casos y controles apareados, al igual que el resto de estudios analíticos, permiten *describir o caracterizar* los fenómenos de salud; permiten determinar la frecuencia y distribución, en función de variables epidemiológicas, de los procesos de salud enfermedad. No obstante, su característica más importante es que permiten **establecer causalidad** entre un factor de riesgo y un efecto. Permite verificar hipótesis de relación causal entre variables, **eliminado la influencia de las variables de confusión**.

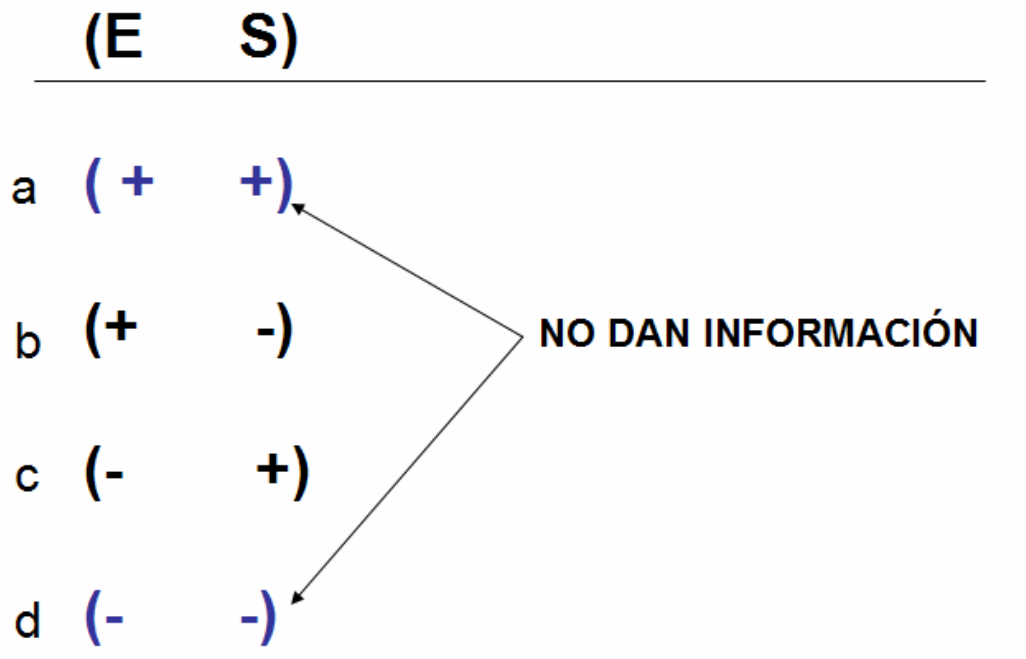
Aunque es posible determinar causalidad, es necesario tener en consideración lo siguiente:

- 1) No se puede calcular incidencia, por lo tanto, se realiza una estimación del riesgo individual a partir de la prevalencia de la exposición en los enfermos (PCe) y en los sanos (PSe).

2) No se puede calcular el Riesgo Relativo. la Fuerza de la Asociación se estima mediante el cálculo de la Odds Ratio.

3) **IMPORTANTE:** en este tipo de estudios la UNIDAD de ANÁLISIS son **PAREJAS** de individuos formadas por un caso y un control. Cada pareja tiene la misma exposición al factor de confusión.

En función de la exposición al factor de riesgo del estudio, podemos encontrar cuatro tipos de parejas:



*Lectura e interpretación de los pares:*

- En las parejas tipo (a), el caso (enfermo) y el control (sano) tienen antecedentes de exposición al factor de riesgo (tabaco).
- En las parejas tipo (b), el caso (enfermo) está expuesto y el control (sano) no.
- En las parejas tipo (c), el caso (enfermo) no está expuesto y el control (sano) sí.
- En las parejas tipo (d), el caso (enfermo) y el control (sano) carecen de antecedentes de exposición al factor de riesgo (tabaco).

## II. Análisis.

Para comprender los cálculos e interpretación de resultados vamos a utilizar el supuesto práctico del anexo 1, en el que se diseña un estudio de casos y controles apareados para establecer la existencia de asociación causal entre el consumo de tabaco y cáncer de pulmón.

**Conocimientos requeridos:** En la etapa de análisis vamos a aplicar los siguientes conocimientos (ya explicados):

1. Medidas de frecuencia.
2. Riesgo:
  - Utilización del riesgo como medida de asociación
  - Utilización del riesgo como medida de impacto potencial
3. Asociación estadísticamente significativa.
4. Criterios de asociación causal

**Etapas:** En el análisis podemos seguir y establecer las siguientes etapas:

1. Tabulación de los datos.
2. Medidas de frecuencia del efecto.
3. Establecimiento de causalidad.
4. Cuantificación del riesgo en los expuestos

**1. Tabulación de los resultados.** Los resultados obtenidos en la investigación se tabulan en una tabla de contingencia o tabla de 2x2. IMPORTANTE, el diseño de la tabla de contingencia en estos estudios es característica. Ver figura expuesta a continuación

		CONTROLES		
		FR+	FR -	
CASOS	FR+	a	b	n0
	FR-	c	d	n1
		m0	m1	N

*Representación:*

- En las filas colocamos la situación de los casos en relación con la exposición al factor de riesgo (casos expuestos y casos no expuestos).
- En las columnas colocamos la situación de los controles en relación con la exposición al factor de riesgo (controles expuestos y controles no expuestos).

El *significado* de cada una de las casillas internas de la tabla es el siguiente:

- a = nº de pares tipo (a); caso y control expuesto.
- b = nº de pares tipo (b); caso expuesto y control No
- c = nº de pares tipo (c); caso No expuesto y control expuesto.
- d = nº de pares tipo (d); caso y control No expuesto.

IMPORTANTE: En el análisis vamos a tener en cuenta los pares discordantes (la exposición al factor de riesgo es diferente en el caso y en el control). Los pares discordantes son los de tipo (b) y (c).

**2. Cálculo de la medida de la frecuencia** . En los estudios de casos controles apareados vamos a considerar el número de parejas en los que el enfermo está expuesto (y el control no) y el número de parejas en los que el control está expuesto (y el caso no). Es decir los pares tipo b y tipo c.

En el ejemplo:

$$b = 90$$

$$c = 2$$

\* Nota. Algunos programas informáticos de tratamiento de datos, como es el caso de Epidat 3.1, calcula como medida de frecuencia la proporción de casos expuestos (PCe) y la proporción de controles expuestos (PSe). En el ejemplo es de 50% y 6%, respectivamente.

**3. Establecimiento de Asociación causal** entre el Factor de riesgo (FR) y la Enfermedad (E). Recuerde que se tienen que determinar y cumplir tres aspectos:

3.a. **Asociación entre variables:** Las variables están relacionadas cuando el número de parejas con el caso expuesto [b;(+, -)] es mayor que el número de parejas con el control expuesto [b;(-, +)].

En el ejemplo b (=90) es mayor que c (=2)

Interpretación: Las variables causa (tabaco) y efecto (cancer de pulmón) están relacionadas.

Nota. En los programas informáticos de tratamiento de datos, como Epidat 3.1, cuando se cumple que la  $PCe > PSe$ . En el ejemplo, la prevalencia de casos con antecedentes de tabaquismo (50%) en las personas con cáncer de pulmón es superior a la prevalencia de exposición (6%) en los sanos.

3.b. Asociación estadísticamente significativa. Determinar la existencia o no de significación estadística. Realizamos la prueba de contraste del ji-cuadrado. Calculamos el estadígrafo “**ji al cuadrado**”. En este apartado, a diferencia de los estudios de casos y controles sin aparear, realizamos los cálculos utilizando la variante de McNemar, en la que el valor experimental de  $(\chi_c^2)$  se obtiene, con los datos de la tabla de contingencia, con la fórmula:

$$X^2 = \frac{(b-c)^2}{(b+c)}$$

En el ejemplo  $(\chi_c^2) = [(90 - 2)^2 / (90+2)] = 84.17$

El valor experimental  $(\chi_c^2)$  lo comparamos con el valor crítico tabulado  $(\chi_t^2)$  de una distribución teórica para un nivel de significación  $\alpha$  (0,05 ó 0,01) y para unos grados de libertad (1 en el caso de las tablas de 2x2). El valor de  $(\chi_t^2)$  es de **3,84**, para un  $\alpha=0,05$ , y de **6,6** para un  $\alpha=0,01$ .

Interpretación: Si el valor experimental es **mayor** que el teórico, las diferencias observadas ( $PCe > PSe$ ) en la muestra de estudio son estadísticamente significativas, no

son debidas al azar y, por lo tanto se dan en la población de la que procede la muestra (con un margen de error determinado por  $\alpha$ ). En el ejemplo el valor experimental (84.17) es mayor que el teórico para un nivel de significación del 1%, concluimos que existe asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y la aparición del cáncer de pulmón. Las diferencias encontradas en la muestra no son debidas al azar, se dan en la población de la que procede la muestra, con un margen de error del 1%.

**3.c. Asociación de causalidad.** Estimación de la *Fuerza de la asociación* mediante el cálculo de la Odds Ratio (OR).

OR = b / c. Indica el número de veces que es más elevado el riesgo de presentar el efecto los expuestos que los no expuestos.

En el ejemplo: 45. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es 45 veces mayor en los fumadores que en los no fumadores.

Interpretación: Para establecer causalidad el valor del OR tiene que ser  $>1$  (si es  $=1$  no hay asociación; si es  $<1$  el FR es protector de la enfermedad).

**Conclusión** en relación con la asociación causal entre el consumo de tabaco y la aparición de cáncer de pulmón: La relación estadísticamente significativa que hay entre el consumo de tabaco y la aparición de cáncer de pulmón es de causalidad. El consumo de tabaco aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón (aumenta el riesgo). El riesgo en los fumadores es 45 veces superior al riesgo de los no fumadores.

**4. Cuantificación del riesgo en expuestos:** En esta etapa vamos a cuantificar el riesgo en el grupo de expuestos. Para ello calcularemos la medidas de impacto potencial: Fracción Etiológica del Riesgo en Expuestos. Esta medida cuantifica, en los expuestos, la cantidad del riesgo que es debida exclusivamente a la exposición a ese factor.

4.a. Fracción etiológica del riesgo en expuestos (Fracción atribuible en expuestos):

Cálculo:  $[(OR - 1) / OR] * 100$ .

En el ejemplo:  $(45-1)/45 = 0,977$  (97.7%)

Interpretación: El 97.7% del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en los fumadores, es debido al consumo de tabaco. Si se lleva a cabo una campaña de prevención del tabaquismo, y conseguimos eliminar el consumo de tabaco, el riesgo de cáncer en los fumadores se reduciría en una cantidad similar a su FAe; se reduciría en un 97.7%. El número de casos de cáncer de pulmón se reduciría, en los fumadores, en un 97.7%.

### III. ANEXO I

#### **Cuadro 1. Estudio epidemiológico de casos-contróles.**

**Objetivo:** establecer la relación causal entre el consumo de tabaco y la aparición de cáncer de pulmón. Se **diseña** un estudio de casos controles apareados por la variable alcohol. A los individuos de ambos grupos se les interroga sobre sus antecedentes de consumo de tabaco. Los resultados están incluidos en la tabla de contingencia siguiente:

Casos	Contróles		Total
	Expuestos	No expuestos	
Expuestos	10	90	100
No expuestos	2	98	100
Total	12	188	200

Estimación			
IC(95,0%)			
Proporción de casos expuestos (100/200)	0,5000	-	-
Proporción de controles expuestos (12/200)	0,0600	-	-
Odds ratio (90/2)	45,00	12,10	377,26

Prueba de asociación	Valor p
Exacto	0,0000

**Interpretación:** La proporción de casos expuestos al tabaco fue del 50%; superior al 6% de controles expuestos. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0.0000$ ). El riesgo es 45 veces mayor en fumadores que en no fumadores ( $OR=45$ ). Esta asociación es causal ( $OR>1$ ). Por lo tanto podemos concluir que el tabaco tiene una asociación de causalidad con el cáncer de pulmón; el riesgo en los fumadores, una vez eliminada la influencia del alcohol es 45 veces superior que en los no fumadores.