



Los estudios de casos y controles como parte de una investigación de una epidemia

Resumen

Los estudios de casos y controles tienen su lugar en las investigaciones de epidemias, particularmente cuando la enfermedad es rara o la población a riesgo no está bien definida. Con varios ejemplos ilustramos este diseño de estudio, los tipos de estudios, la medición de la exposición, los sesgos posibles y como minimizarlos, el tamaño de muestra y su análisis básico.

Palabras claves: epidemias, brotes epidémicos, estudios de casos y controles, métodos epidemiológicos

Abstract

Case-control studies have a place in outbreak investigations, particularly when the disease is rare or the population at-risk has not been clearly defined. We provide examples to illustrate its design, the main types of studies, the issues of exposure measurement, potential biases and how to minimize them, sample size and basic analysis.

Keywords: epidemics, disease outbreaks, case-control studies, epidemiologic methods

Cita sugerida: Los estudios de casos y controles como parte de la investigación de una epidemia en terreno. *Am J Field Epidemiol* 2024; 2 (2): 21

Introducción

Como hemos comentado antes en esta serie llamada “Esquina del Entrenador” [1], que, aunque es cierto que los estudios de casos y controles se han popularizado como tipo de estudio dentro de una investigación en terreno de una epidemia, no deben ser considerados como la primera opción. En la entrega anterior sobre los estudios retrospectivos de cohorte [1], vimos porque ellos y no los estudios de casos y controles deben ser la primera opción.

El estudio de casos y controles es más adecuado cuando no es fácilmente identificable la cohorte subyacente de la que provienen los casos. Puede ser evidente que hay un incremento de enfermos por *S. enterica* serotipo Typhimurium resistentes a la tetraciclina según los datos de los informes de una red de laboratorios estatales de salud pública pues comparten un patrón único por electroforesis en gel de campo pulsado, y que ocurren en varios países, por dar un ejemplo. Uno puede diseñar un estudio de casos y controles, tomando como controles los casos de *S. enteritidis* que eran susceptibles a la tetraciclina y averiguar que exposiciones tuvieron en las dos semanas previas al inicio de los síntomas. En efecto el ejemplo dado se basa en un estudio de la vida real en de 15 casos de esta cepa en el que los investigadores usaron como controles

29 casos de *S. enteritidis* en los EE. UU., y les permitió identificar como fuente la alimentación de reptiles con roedores congelados como fuente de infección. [2].

Cuadro 1. Ventajas y desventajas comparativas de estudios de casos y controles y cohorte

Asuntos	Casos y controles	Cohorte
Tamaño de la muestra	Pequeño	Grande
Costos	Menos	Más
Tiempo de estudio	Breve	Largo
Enfermedad rara	Ventaja	Desventaja
Exposición rara	Desventaja	Ventaja
Exposiciones múltiples	Ventaja	Desventaja
Múltiples condiciones o enfermedades	Desventaja	Ventaja
Historia natural	Desventaja	Ventaja
Tasas de enfermedades o condiciones	No miden directamente	Ventaja
Sesgos de memoria diferencial	Problema potencial	Menos problema
Sesgo por pérdidas al seguimiento	Ventaja	Problema potencial
Sesgo de selección	Problema potencial	Menos problema

Fuente: Referencias 3 y 4.

Las razones están desplegadas en el cuadro 1, que ilustra, como en varios textos de epidemiología las ventajas y desventajas de cada uno de estos dos diseños [3-4].

En el contexto del estudio de una epidemia, el número de casos puede ser pequeño y no habrá oportunidad de estudiar más casos como en el ejemplo de la *S. enterica* resistentes a la tetraciclina asociado a alimentación de mascotas reptiles con roedores congelados. Podría haber sido muy costoso estudiar una exposición tan rara como la de este ejemplo. Algunas enfermedades de notificación obligatoria como la lepra o la poliomielitis, que visitaremos después en los ejemplos, son relativamente raras o están en proceso de erradicación o eliminación. Los estudios de casos y controles permiten estudiar más exposiciones a la vez. Tienen la desventaja de que no se puede describir en ellos, de manera directa ni la incidencia o la historia natural por carecerse de datos de seguimiento en el tiempo.

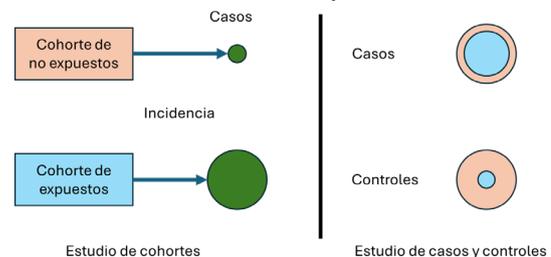
¿Qué es un estudio de casos y controles?

Se dice que el estudio de casos y controles es el vino tinto de los estudios epidemiológicos [5]. Es completamente cierto, pues en realidad el estudio de casos y controles es una criatura de la epidemiología: no tomamos prestado el diseño de la demografía o la sociología como en el de cohortes, sino que, fueron desarrollados por epidemiólogos y epidemiólogas, empezando por la Dra. Janet Lane-Clayton. Esta doctora británica hizo el primer estudio moderno de casos y controles y lo publicó en 1926, identificando los factores de riesgo más conocidos del cáncer de mama [6]. El estudio de casos y controles compara la frecuencia de exposición (variable independiente) entre los que desarrollaron la enfermedad o condición de interés (variable dependiente), con la historia de exposición de individuos que no tienen la enfermedad, pero que si hubieran desarrollado la enfermedad o condición estarían en su serie de casos. Esta última parte de la definición hace explícito que los controles son miembros de la cohorte subyacente de la que provienen los casos. Tenga en cuenta que, no es necesario haber estudiado una cohorte, sino que siempre existe una cohorte así sea difícil de definir, de la que emergen los casos. Para abreviar, si tuviéramos que explicarlo al público, diríamos que comparamos la exposición entre enfermos y no enfermos, pero hay mucho más. Se dice que los factores que ocurren con mayor frecuencia entre los casos que entre los controles son deletéreos o perjudiciales, y los de menor frecuencia entre los casos que entre los controles son protectores. Ilustramos esta relación en la gráfica 1.

El ejemplo del estudio del brote de la *S. enterica* resistente a la tetraciclina puede utilizarse para ilustrar la cohorte subyacente en el estudio de casos y controles que realizaron los oficiales del Servicio de Inteligencia Epidémica de los CDC de los EE.UU.: los casos fueron todas las infecciones notificadas a la red de laboratorios estatales de salud pública, y los controles son una muestra de personas que de haber

tenido una *S. enterica* resistente a la tetraciclina, hubiesen estado en la serie de casos. La cohorte subyacente de este estudio de casos y controles puede pensarse como la población cubierta por este sistema de vigilancia, es decir la población de los EE.UU.

Gráfica 1. El estudio de casos y controles en relación con la cohorte subyacente



Tipos de estudios de casos y controles

Existen al menos dos fuentes típicas de sujetos en los de estudios de casos y controles: los basados en la población y los basados en establecimientos de asistencia médica como hospitales o clínicas. En los primeros se seleccionan todos los casos ocurridos en una jurisdicción sanitaria o un distrito, un municipio o un barrio, en contraposición a los casos atendidos en centros sanitarios como hospitales. Los basados en establecimientos son estudios de casos y controles más propensos al sesgo de selección, pero puede que no haya alternativa cuando las afecciones son muy poco frecuentes. El tipo más moderno de estudio de casos y controles es el anidado dentro de un estudio de cohorte existente, pero esta situación se presenta con poca frecuencia en países de escasos recursos.

Por ejemplo, en epidemiología de campo, uno puede pensar en hacer digamos un estudio de casos y controles para evaluar la protección que confiere la vacuna del bacilo de Calmette y Guérin (BCG) en el riesgo de lepra, un hecho establecido desde los 1980s, pero que podría ser de interés en una jurisdicción en que se sabe poco de que efecto en la vida real ha tenido la vacunación por BCG [7]. El cuadro 2 presenta los resultados de un estudio de este tipo hecho en Paraguay por una entrenada del Programa de Entrenamiento de Epidemiología de Campo Básico (Frontline Field Epidemiology Training Program) que muestra que los casos tienen una menor frecuencia de cicatriz del BCG que los controles. La mayoría de las veces la administración de la vacuna BCG resulta en una cicatriz característica. El estudio ilustra que los datos de vigilancia de salud pública pueden proporcionar las series de casos necesarios para ensamblar la serie de casos. Cuevas y cols., utilizaron una muestra al azar de viviendas para seleccionar un control al azar y evaluar la presencia o ausencia de cicatrices por vacuna BCG.

Cuadro 2. Comparación de casos de lepra y sus controles por cicatriz de BCG, Ciudad del Este, Paraguay, 2017

Cicatriz BCG*	Casos (%)	Controles (%)	Cociente de Suertes (IC 95%)
Sin	14 (70.0)	13 (28.3)	1 (Referente)
Con	6	43	0.2 (0.1, 0.5)
Total	20	56	--

BCG: bacilo de Calmette y Guerin

Fuente: Referencia 7.

Los casos pueden ser incidentes, es decir casos nuevos, o casos prevalentes. En principio, es mejor estudiar casos nuevos en un período de estudio, porque la duración de la enfermedad está relacionada con la prevalencia, y los casos prevalentes pueden estar sobrerrepresentando algún factor relacionado no con la incidencia per se de la enfermedad, sino su sobrevivencia. Por la naturaleza de la cohorte subyacente y el muestreo de los casos se clasifican los estudios de casos y controles, como de densidad de incidencia cuando los casos son casos nuevos y los controles son una muestra de los períodos en que la población de la que provienen los casos estaba libre de la enfermedad, es decir el tiempo-persona libre de la enfermedad. Estudios planeados de casos nuevos de enfermedades crónicas como algún cáncer, digamos cáncer de mama, entre miembros de un plan de seguro de salud con controles seleccionados entre quienes se sabían libres de la enfermedad, en el mismo plan de seguridad social y que son tamizados a intervalos regulares, es un ejemplo de este tipo de estudios. Según el muestreo, cuando se utilizan los casos que ocurren en una jurisdicción o distrito o área geográfica, durante el mismo período de vigilancia como en un brote tomando una muestra de la población que no enfermó, este diseño se llama estudio de cohorte epidémico y es naturalmente el más empleado en estudios de epidemias.

Un ejemplo de este último estudio es uno que condujimos en la ciudad de El Paso, Texas, EE.UU., en que los casos fueron aquellos casos de enfermedad neuro-invasiva por Virus del Nilo Occidental (VNO) notificados a la autoridad sanitaria y los controles fueron una muestra de la población, seleccionada por muestreo de conglomerados en que se seleccionaron tractos del censo primero, luego viviendas y por último personas al azar [8]. Lo que investigamos fue la distancia de las viviendas de los casos a los canales de irrigación más próximos utilizando una recta euclidiana en mapas geo-referenciados, y por historia de haber visto a sus vecinos inundar sus patios con agua de riego. La cercanía a los

canales de irrigación es relevante, porque los dueños de casas en la proximidad de los canales de riego pueden abrir las compuertas para irrigar por inundación sus patios, generando criaderos para *Culex tarsalis*, el mosquito de la encefalitis, como le llama la gente en el oeste norteamericano, de esta manera atrayendo a los pájaros a las arboledas que crecen a lo largo de los canales, donde la gente se acerca a ver y oír los pájaros, darles de comer y cuidar de sus plantas de ornamento y para alimentos. El cuadro 3 muestra los resultados de tal estudio. En este estudio nos cercioramos de que entre los controles no hubiesen infectados, y efectivamente entre 30 de los 50 controles en que se estudiaron los anticuerpos contra el VNO, no se encontraron anticuerpos, y solamente un control tuvo resultados equívocos.

Cuadro 3. Comparación de casos de enfermedad neuro-invasiva por Virus del Nilo Occidental y sus controles por uso de canales de riesgo en el vecindario, El Paso, Texas, 2003-2010

Había visto a vecinos inundar sus patios con agua de los canales de riego	Casos (%)	Controles (%)	Cociente de Suertes (IC 95%)
Sí	11 (70.0)	4 (28.3)	4.4 (1.3, 17.5)
No	28	46	1 (Referente)
Total	39	50	--

IC: Intervalo de Confianza.

Fuente: Referencia 8.

Las fuentes de casos pueden ser un sistema de vigilancia como el de notificación de enfermedades transmisibles como no transmisibles como el registro de cáncer, y rara vez serán encuestas de prevalencia pues tienen limitaciones en cuanto al número de casos o que se puedan distinguir los casos nuevos de los casos que ocurrieron previamente al período de interés.

La definición de casos tiene una gran importancia. Debe ser libre de cualquier ambigüedad y de preferencia seguir criterios acordados para que sea más comparable. La especificidad es mucho más importante que la sensibilidad, pues los falsos positivos llevan los estimados de la asociación hacia el valor nulo. Uno puede evaluar cual es la validez de la definición de casos en el terreno. En un estudio de cólera en Riohacha, la capital del Departamento de La Guajira, Colombia en 1992, evaluamos en una sola muestra de suero de casos de cólera, de casos de diarrea no-colérica y de controles si había diferencia en anticuerpos anti-vibrocida, para asegurarnos de que no teníamos una baja especificidad. Los resultados indicaron que cinco casos tenían anticuerpos anti-vibrocida, con títulos arriba de 1:1,280, y ninguno de los

otros sujetos tuvieron títulos de anticuerpos mayores de 1:160 [9].

Los controles pueden seleccionarse entre amigos, vecinos, o podrían seleccionarse aleatoriamente dentro de la población de riesgo.

Equiparamiento

El pareamiento o equiparamiento es una técnica que se ha utilizado mucho en estudios de casos y controles como parte de los estudios de epidemias. Consiste en lograr un perfil semejante entre la serie de casos y la serie de controles de manera que son comparables o equiparables. El procedimiento remueve confusión potencial por las variables en que las series se hagan equiparables. Puede haber equiparamiento uno a uno de manera que, por cada caso, se seleccione un control de la misma edad (más o menos un rango de años), sexo u otra característica. Puede haber equiparamiento por frecuencia también. De manera práctica se ha utilizado en estudios de brotes siguiendo la mecánica de seleccionar al siguiente vecino con las mismas características del caso en términos de edad y sexo. Aunque aparentemente tal procedimiento introduce un elemento de aparente aleatoriedad en la selección de los controles, no se trata de una muestra aleatoria sino de conveniencia. En efecto, este método tiene como ventaja la eficiencia en terreno, pero resulta en que las series sean muy semejantes en factores de riesgo de los que no se podrá decir nada, como la edad, el sexo, el nivel socioeconómico o cualquier otro factor por el que se realice el equiparamiento.

Las alternativas al equiparamiento, que pertenece al diseño del estudio, se encuentran en el análisis como veremos adelante. El equiparamiento se puede utilizar en otros diseños como el estudio de cohortes, pero en la práctica no se ha utilizado tan ampliamente como en los estudios de casos y controles.

Medición de la exposición

Uno debe prepararse para hacer un esfuerzo por evaluar de la manera más adecuada la exposición entre ambas series, procurando que la fuente sea la misma y que esta medición no sea sesgada. Por ejemplo, si se trata de casos de enfermedades prevenibles por vacunación, es mejor restringir la medición a las tarjetas de vacunación o sistemas informáticos de registros de vacunación si están disponibles en el sitio de estudio, teniendo siempre presente la historia vacunal que precede en el tiempo a la ocurrencia de la enfermedad. En el que resultó ser el último brote de poliomielitis paralítica en México, en Sinaloa entre 1985-1986, vimos que aparentemente los casos tenían más dosis de vacunas recibidas que los controles, pero luego de examinar las fechas, nos dimos cuenta de que los casos habían recibido dosis extras, en promedio dos después del inicio del episodio paralítico. Los resultados de este estudio se encuentran en el cuadro 4 indicando que la vacuna ofreció una protección de al menos el 80% (esto es, $1 - 0.2$).

[10]. Ilustramos en el ejemplo como la eficacia vacunal es el riesgo atribuible en los expuestos, un tema que revisaremos posteriormente.

La medición de la exposición debe tener atributos de ser repetibles, y en cuanto a la validez de criterio de tener alta especificidad también. En estudios de epidemias de enfermedades transmitidas por alimentos es mejor utilizar registros de consumo, que ahora es más fácil medir por registros electrónicos.

Cuadro 4. Comparación de casos de poliomielitis paralítica y sus controles según el antecedente de vacunación contra la poliomielitis, Sinaloa, 1985-1986

Tres o más dosis de vacuna contra polio	Casos (%)	Controles (%)	Cociente de Suertes (IC 95%)
Sí	5 (17.8)	42 (62.7)	0.2 (0.1, 0.6)
No	13	21	1 (Referente)
Total	18	63	--

IC: Intervalo de Confianza

Fuente: Referencia 10.

Número de sujetos

En el curso del estudio de una epidemia, que muchas veces son en realidad concentraciones endémicas, uno puede tener un número limitado de casos por razones de que no hay más casos, como nos pasó en el estudio de la poliomielitis en Sinaloa y en el estudio de la lepra en Ciudad del Este. Como el número de casos es fijo y limitado, uno puede incrementar hasta cierto punto el poder estadístico (es decir $1 - \text{probabilidad del error tipo II, } \beta$), incrementando la razón de controles por caso. Hay un beneficio en ello hasta tres controles por caso, después de lo cual la ganancia es mínima.

Si no existe limitación en el reclutamiento de casos, la razón de casos a controles que hace un estudio más eficiente desde el punto de vista estadístico es la razón 1 a 1.

El tamaño de la muestra está determinado por la diferencia o medida de asociación que uno desee detectar. Luego entra en juego la proporción de la población que está expuesta. En general, dejamos que la probabilidad de error tipo I sea 0.05 y el del error II sea 0.2. Mientras más débil sea la asociación entre una exposición y el riesgo, más grande será la muestra requerida. Típicamente para asociaciones medidas por un cociente de suertes (CS), *odds ratio* en inglés, de 3 y una proporción de expuestos en la población base de 50%, se necesitan 60 casos y 60 controles, y para un CS de 2 se necesitan 138 casos y 138 controles. El programa OpenEpi tiene un algoritmo para tamaño de muestra de casos y controles no pareados

(<https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>) [12]

entre otros que pueden consultarse para hacer estos cálculos.

Sesgos

Los estudios de casos y controles como vimos en el cuadro 1, pueden proporcionar estimados sesgados de la asociación, esto es rendir una medición distorsionada e incorrecta de la asociación que se evalúa. Como el cuadro 1 también lo indica, los estudios de cohorte no son menos susceptibles a los sesgos. Por ahora veamos cómo pueden ocurrir en un estudio de casos y controles: por ejemplo, un sesgo de selección puede ocurrir cuando se seleccionan al estudio en demasía a casos expuestos. Téngase en cuenta que el investigador no puede saber cuál es la proporción real de casos expuestos. El resultado de incluir más casos expuestos que los que deberían ser, resultará en una estimación abultada de la asociación. También puede haber un sesgo de información si los casos que se reclutan en el estudio han, por ejemplo, oído de un anuncio que se ha dado a conocer que se sospecha de una exposición determinada, y por efecto de la campaña de información, aquellos que recuerdan haber tenido tal exposición tengan más probabilidad de ser reclutados al estudio. En general, uno debe evitar que se incluya como parte de la definición o de la sospecha de casos la exposición que se está investigando, al menos por dos razones: de no haber relación alguna con la condición o enfermedad introduce una asociación espuria, y porque a menos de que se midan los diferentes niveles de exposición, ésta no podrá ser estimada en un estudio de casos y controles. Asimismo, uno debe ser precavido al tomar como controles personas con condiciones que hagan más probable que estén expuestas o no expuestas. Digamos que si se estudia un medicamento como posible causa de la condición, que los controles no tengan condiciones en tal medicamento esté indicado o contraindicado. La selección de varios tipos de controles al mismo tiempo a veces puede ayudar a evaluar si uno de esos sesgos estuvo presente, al encontrar diferencias en los resultados según el tipo de control que se use en el análisis. La selección de todos los casos notificados y una muestra de la población como lo hicimos en el estudio de enfermedad neuro-invasiva por VNO en El Paso, Texas, EE. UU. [8], debería limitar la presencia de este tipo de error potencial.

Además de los sesgos de selección ilustrados, existen los sesgos de información que se introducen por una información inexacta proporcionada por los individuos en una de las dos series, de casos y sus controles, o por todos ellos. La información puede ser inexacta y clasificar incorrectamente a los casos y controles en relación con su exposición o a ser realmente casos y controles. Con respecto a la exposición revisitemos los ejemplos dados: en el estudio de casos y controles de lepra y cicatriz de BCG [7], uno puede confiar en que la lectura de la cicatriz de BCG es inequívoca, con la salvedad de que existe una proporción rara en que la aplicación de BCG no resulte en cicatrización. En el estudio de enfermedad neuro-invasiva por VNO en El Paso, Texas,

EE. UU. los errores en la medición de la exposición si acaso la hubo debió ser muy limitada pues la distancia a los canales y el que los vecinos utilicen el método de irrigación por inundación depende de la presencia bien documentada de tales canales en los vecindarios de casos y controles [8]. Hemos mencionado el ejemplo del recordatorio de la historia vacunal, y como evitar o limitar tal tipo de sesgo de información basando la medición en los registros vacunales como lo hicimos en el estudio del último brote de poliomiélitis en México [10]. Asimismo, el clasificar incorrectamente los casos y los controles, digamos por utilizar definiciones de casos inespecíficas, puede introducir una clasificación incorrecta del estado de ser caso o control, por lo que hicimos el esfuerzo de medir los anticuerpos contra el VNO en el estudio de enfermedad neuro-invasiva por este virus en El Paso, Texas, EE.UU. [8] o los anticuerpos anti-vibrocidas en el estudio de casos y controles de cólera en Riohacha, Colombia [9], que podrían haber sido errores que hubiesen introducido sesgos de información.

Análisis de los datos

Finalmente, revisaremos brevemente las medidas de asociación y de efecto potencial que se emplean para analizar los estudios de casos y controles. A diferencia de los estudios de cohorte y transversales, y aún los ecológicos, en el estudio de casos y controles, los controles nos dan un estimado de la proporción de la población de la cohorte subyacente que está expuesta, y esta se compara con la proporción de los casos que están expuestos. No es una comparación de porcentajes lo que se requiere, pues tal comparación es engañosa. Por ejemplo, en un estudio de síndrome congénito por Zika en Tuxtla Gutiérrez, México, en 2019, comparamos la frecuencia de una razón de títulos de anticuerpos al dengue 1 sobre los anticuerpos al dengue 2 de 10 o más, indicativa de infecciones secundarias, que medimos en muestras de sueros de las madres de los casos y sus controles, como se muestra en el cuadro 5 [13].

Si se comparan las frecuencias relativas entre los casos (38.5%) y los controles (14.3%) uno podría pensar que la diferencia es $38.5 - 14.3 = 24.2\%$ o $38.5/14.3=2.7$. Pero estas dos respuestas numéricas no responden a la pregunta a la que deseamos dar respuesta, ¿cuál es la razón de riesgo de que las gestantes tengan un bebé con síndrome congénito por Zika si tienen evidencias de infecciones secundarias por dengue (razón de 10:1 o más de anticuerpos al DEN 1/anticuerpos al DEN2) comparado con el riesgo de quienes no tienen tal evidencia de infecciones secundarias.

Si se comparan las frecuencias relativas entre los casos (38.5%) y los controles (14.3%) uno podría pensar que la diferencia es $38.5 - 14.3 = 24.2\%$ o $38.5/14.3=2.7$. Pero estas dos respuestas numéricas no responden a la pregunta a la que deseamos dar respuesta, ¿cuál es la razón de riesgo de que las gestantes tengan un bebé con síndrome congénito por Zika si

tienen evidencias de infecciones secundarias por dengue (razón de 10:1 o más de anticuerpos al DEN 1/anticuerpos al DEN2) comparado con el riesgo de quienes no tienen tal evidencia de infecciones secundarias.

Cuadro 5. Comparación de casos de síndrome congénito por Zika y sus controles según la razón de 10 o más de anticuerpos neutralizantes contra virus dengue 1 sobre aquellos para virus dengue 2 en las gestantes de casos y controles, Tuxtla Gutiérrez, México, 2017-2019

Razón de Anticuerpos neutralizantes al DEN 1/DEN 2	Casos (%)	Controles (%)	Cociente de Suertes (IC 95%)
10 o más	5 (38.5)	5 (14.3)	3.8 (0.8,16.9)
Menos de 10	8	30	1 (Referente)
Total	13	35	--

IC: Intervalo de Confianza, DEN: dengue. Fuente: Referencia 12.

¿Cómo podemos utilizar la probabilidad de exposición entre casos y controles para contestar si hay una probabilidad diferente de ser caso si se está expuesto o de ser caso si no se está expuesto? Para contestar esta pregunta usamos más bien el teorema desarrollado por Thomas Bayes, un estadístico inglés del siglo XVIII. Este filósofo y estadístico desarrolló un teorema que tiene muchos usos en estadística en la actualidad. También nos da el marco teórico para demostrar la equivalencia de la tasa o razón de riesgo con la razón de probabilidades. Bayes describió la relación entre la probabilidad posterior de un resultado condicional en una exposición basada en la probabilidad previa incondicional y un factor de evidencia o factor de verosimilitud. Esto puede reformularse en términos de las probabilidades posteriores de un resultado (D) condicionado a una exposición (E) basado en las probabilidades previas a nivel poblacional y un factor de evidencia (cociente de probabilidad). La razón de tasas o riesgo y su relación con la razón de probabilidades de exposición puede escribirse así:

$$\frac{P(D|E)}{P(\bar{D}|E)} = \frac{P(E|D)}{P(E|\bar{D})} \times \frac{P(D)}{P(\bar{D})}$$

en el que \bar{D} es la ausencia de resultado (como la enfermedad o condición de interés). A consecuencia de lo cual, la razón a la izquierda es la razón de tasas o riesgos a la derecha es el cociente suertes de exposición entre casos (es decir, la razón

de la probabilidad de que el evento E ocurra sobre la probabilidad de que el evento no ocurra) y las suertes de exposición en los controles. El último término a la derecha es la verosimilitud de que ocurra D expresada como suerte, y el número se acercará a 1 conforme D se aproxime a cero, es decir, conforme la frecuencia de la enfermedad sea “rara” (digamos menor de un 5%), este término se cancela. En el ejemplo del estudio del síndrome congénito por Zika, la suerte de exposición entre los casos es $5/8=0.625$. Las suertes de exposición en los controles son $5/30=0.167$. El cociente de suertes es $0.625/0.167$ o $3.75 \approx 3.8$, cifra diferente de 2.7, como razón de prevalencia de exposición entre ambas series.

Para efectos prácticos, la razón de tasas de incidencia o razón de riesgos es aproximado por el cociente de suertes es calculado como el producto de razones cruzadas o $(a \times d)/(b \times c)$, en donde llamamos a las celdas de casos expuestos “a”, a la de controles expuestos “b”, los casos no expuestos “c” y los controles no expuestos “d”. Nótese que, podríamos haber organizado el cuadro con “b” siendo los casos no expuestos, es decir las columnas siendo usadas para la exposición en vez del estatus de casos y controles, y el resultado sería el mismo. El cuadro 6 muestra estas letras antes descritas.

Cuadro 6. Cuadro de 2 x 2 de un estudio de casos y controles

Exposición	Casos	Controles	Total
Sí	a	b	N_1
No	c	d	N_0
Total	M_1	M_0	N

Una forma práctica de explicar cómo el cociente de suertes aproxima a la razón de tasas o la razón de riesgos, sin recurrir al teorema de Bayes, es asumir que los casos y controles están anidados en una cohorte de expuestos N_1 y no expuestos N_0 , y que digamos es una cohorte cerrada. Digamos además que los controles son numerosos. El riesgo en los expuestos es $\frac{a}{a+b}$, mientras que el riesgo en los no expuestos es $\frac{c}{c+d}$. La razón de riesgos es $\frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$. Si la enfermedad o condición es rara, entonces $\frac{a}{a+b} = \frac{a}{b}$, y $\frac{c}{c+d} = \frac{c}{d}$. Por sustitución, $\frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a \times d}{b \times c}$, el cociente de suertes.

En los estudios pareados o equiparados, ya sea pareados 1 a 1 o por frecuencias, el análisis debe hacerse tomando en cuenta el diseño. El cociente de suertes se estima con la razón de pares en que los casos están expuestos, pero los controles no los están, dividido sobre la frecuencia de los pares en que los casos no están expuestos, pero los controles si lo están o

$CS = \frac{b}{c}$. A menudo, el no tomar en cuenta la estructura pareada en el análisis introduce un sesgo en la estimación.

Los estudios epidemiológicos de casos y controles, como los de otros tipos, requieren evaluar el papel del azar, confusión y evaluar posibles modificaciones de efecto, lo cual se logra avanzando desde un análisis exploratorio para estudiar la distribución univariada de las variables, identificar valores aberrantes, y editar la base de datos. Debe proseguirse con un análisis simple de cuadros de 2x2 o medias para exposiciones continuas, seguido de un análisis estratificado y multivariado. Estos tópicos son importantes y deben ser considerados en un plan de un estudio de brote también.

En conclusión, en esta entrega hemos visitado el papel que tienen los estudios de casos y controles en el estudio de epidemias, incluyendo ejemplos de estudios realizados por el autor de la nota. En general, si se identifica una población de

alto riesgo y esta se puede enumerar o al menos una muestra aleatoria de ella, el estudio de cohorte es superior al estudio de casos y controles. Cuando la población a riesgo es difusa o difícil de enumerar, el estudio de casos y controles es una alternativa. Asimismo, si la enfermedad es de ocurrencia muy limitada, o rara, el estudio de casos y controles debe ser considerado como una opción.

La Redacción de la Revista

Agradecimientos

La redacción agradece a Carolina Poulain, Gloria Suárez, Jamie Hockin y Manuel Calomé por su crítica y contribuciones al manuscrito.

Referencias

1. Cardenas V. The retrospective cohort study during an epidemic field investigation. *AJFE* 2023;1(3):19-31. 10.59273/ajfe.v1i3.8085
<https://fieldepidemiology.org/index.php/ajfe/article/view/8085>
2. Cartwright EJ, Nguyen T, Melluso C, et al. A Multistate Investigation of Antibiotic-Resistant Salmonella enterica Serotype I 4,[5],12:i:- Infections as Part of an International Outbreak Associated with Frozen Feeder Rodents. *Zoonoses Public Health*. 2016;63(1):62-71. doi:10.1111/zph.12205
3. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. *Fundamentos de Epidemiología*. 1ª edición de la 2ª edición en inglés. México: Fondo Educativo Interamericano.1983. pp. 221-224.
4. Celentano, D. Szklo, M, Farag, Y. *Gordis Epidemiology*. (6th ed.) Philadelphia, PA: Saunders. 2019.
5. Aschengrau A, Seage GR. *Epidemiology in Public Health*. 3rd ed. Burlington MA, 2014.
6. Lane-Clayton J. *A further report on cancer of the breast: reports on public health and medical subjects*. Ministry of Health. London: Her Majesty's Stationary Office; 1926;32:1-189. Disponible en <http://www.med.mcgill.ca/epidemiology/hanley/c609/material/LaneClaytonReportBrCa1926.pdf> Visitado el 14 de septiembre del 2024.
7. Cuevas NC, Cardenas VM. Bacillus of Calmette and Guérin (BCG) and the risk of leprosy in Ciudad del Este, Paraguay, 2016-2017. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021060. doi: 10.4178/epih.e2021060.
8. Cardenas VM, Jaime JJ, Ford PB, Gonzalez FJ, Carrillo I, Gallegos JE, Watts DM: Yard Flooding by Irrigation Canals Increased the Risk of West Nile Disease in El Paso, Texas. *Annals of Epidemiology* 2011; 12: 922-929.
9. Cárdenas-Ayala VM, Saad C, Varona M, Linero M: Waterborne cholera in Riohacha, Colombia, 1992. *Bull PAHO* 1993; 27: 313-330.
10. Cárdenas-Ayala VM, Vilchis-Licón H, Stetler Harrison C, Koopman James S, Cabrera-Coello L, Valdespino-Gómez JL, Vega G and Muro Amador M: Risk factors for wild poliovirus transmission in Sinaloa, Mexico, 1984-1986. *Bol Of Sanit Panam* 1988; 105: 1-12. English version of the same paper in: *PAHO Bull* 1988 22: 227-239. Also reprinted in *Infectología* 1988; 8: 571-580.
11. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versión. www.OpenEpi.com, actualizado 2013/04/06, consultado 2024/09/15.
12. Cardenas Ayala VM, Moreno Perez J, Cabrera Besares K, Moreno Lara IF, Morales Arias S, Salvatierra Izaba BE, De Dios Gomez V, Palermo P, Obergozo J, Watts DM. Características clínicas y epidemiológicas de casos probables de síndrome congénito por Zika y los niveles de anticuerpos anti-dengue, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México. *Población y Salud en Mesoamérica* 2022; 20 (1): 28-46.