

Limitaciones de la aplicación del método de casos y controles¹

Harland Austin,² Holly A. Hill,²
Dana Flanders² y Raymond S. Greenberg²

El método de casos y controles ha evolucionado considerablemente desde su introducción hace 30 años (1). Hasta cierto punto ese desarrollo refleja el progreso natural de una ciencia, pero otros aspectos han sido determinados también por la revolución en comunicaciones e informática. Hoy hay acuerdo general sobre el principio de seleccionar casos y controles al azar desde una "base de estudio" y sobre las implicaciones de esa selección en la interpretación de la razón de posibilidades de exposición como razón de densidades de incidencia (2). Además, los avances en tecnología computacional han puesto al alcance de un amplio espectro de investigadores hasta las técnicas analíticas más sofisticadas. A pesar de estos avances, muchos todavía consideran el estudio de casos y controles inferior al de cohortes. Si bien el uso del primero en la investigación de brotes epidémicos está aumentando y mejorando (3), algunas de sus aplicaciones en el estudio de enfermedades crónicas podrían estar disminuyendo. Por ejemplo, en la opinión de algunos médicos, el método de casos y controles es muy susceptible de sesgos (4) cuando se evalúan los efectos de la dieta, y otros han recomendado no usarlo en estu-

dios sobre dieta y cáncer (5). En este trabajo se abordarán las dificultades que plantea la aplicación de los estudios de casos y controles en la epidemiología moderna y se harán algunos comentarios sobre su papel en el futuro.

CONSIDERACIONES SOBRE LA INFERENCIA EN LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Una premisa fundamental en nuestra consideración de los estudios de casos y controles es que el método, per se, es tan eficaz como el de cohortes como base para establecer inferencias causales. O sea, en teoría, un estudio de casos y controles completamente libre de sesgos debe merecer la misma consideración que uno de cohorte libre de sesgos al inferir si la exposición es causa de una enfermedad. En la práctica, los estudios de casos y controles son mucho más susceptibles de sesgos diversos, como se comentará más adelante, lo que reduce su utilidad en el proceso de inferencia causal comparados con los estudios de cohorte. Sin embargo, lo que obstaculiza la inferencia causal no es una limitación inherente al método de casos y controles en sí mismo, sino los problemas prácticos que se encuentran en su aplicación.

Los nueve criterios para establecer relaciones de causalidad propuestos por Hill (6) no incluyen ni implican que el método de casos y controles sea inferior a otros para establecer relaciones de causa y efecto. Cinco de los criterios son consideraciones externas al estudio (congruencia entre estudios, admisibilidad, coherencia con la historia natural y la biología de la enferme-

¹ Se publicó en *Epidemiologic Reviews* (1994;16: 65-76) con el título "Limitations in the application of case-control methodology." Traducción de Luis Carlos Silva Ayçaguer revisada por la Redacción del *Boletín de la OSP*. Copyright © 1994, The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD, Estados Unidos de América. Véanse otros artículos de esta serie en pp. 143-158 y en números anteriores y posteriores del *Boletín de la OSP*.
² Emory University School of Public Health, Atlanta, GA, EUA. Las solicitudes de separatas del original deben solicitarse al Dr. Harland Austin, Emory University School of Public Health, Division of Epidemiology, 1599 Clinton Road, N.E., Atlanta, GA 30329, EUA.

dad, confirmación por medio de la experimentación y analogía); por lo tanto, no son aplicables a una comparación entre diseños. Tres de los criterios son consideraciones internas (fuerza de la asociación, especificidad del efecto y gradiente biológico) que pueden evaluarse y son importantes en cualquier tipo de estudio. Solo el criterio restante, la temporalidad, es más favorable al estudio de cohorte como base para establecer una inferencia causal. Esto se debe a que, en los estudios de casos y controles, la exposición a menudo se clasifica después de iniciarse la enfermedad; consecuentemente, se hace difícil determinar si la exposición precedió o no a la enfermedad. En ocasiones, la relación temporal entre la exposición y la enfermedad es inequívoca (por ej., un factor genético) o puede verificarse sin dificultad recurriendo a otras fuentes de información (por ej., historias clínicas, registros de ocupación o formularios de medicamentos). En estas situaciones, el método de casos y controles es equivalente al de cohorte con respecto a la temporalidad. Por otro lado consideramos que, cuando los sujetos se clasifican en una categoría de exposición que no refleja exactamente su condición de expuesto antes de que comenzara el proceso morboso, se incurre en disclasificación (clasificación errónea) de la exposición. Así que, aun en lo que respecta a la temporalidad, las diferencias relacionadas con inferencias causales entre los estudios de casos y controles y los de cohorte pueden considerarse en función de la validez y el sesgo. Concluimos entonces que, teóricamente, las limitaciones para hacer inferencias en los estudios de casos y controles no difieren de las de otros estudios epidemiológicos.

LIMITACIONES DEL MÉTODO DE CASOS Y CONTROLES

Asociaciones débiles

Los estudios de casos y controles se han utilizado con éxito variable en numerosas investigaciones. En aras de la claridad y

la congruencia, esta sección se centra en estudios sobre dieta y cáncer, aunque muchos de los puntos tratados pueden aplicarse igualmente a otros contextos. Un revisor que intente sintetizar la literatura sobre estudios de casos y controles aun en una sola área, por ejemplo la del consumo de carne y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, podría sentirse abrumado por la cantidad de estudios sobre el tema, la diversidad de calidad, y la falta de un patrón discernible en los hallazgos. Ni siquiera los estudios bien diseñados esclarecen la función de la dieta en la etiología de este tipo de cáncer.

Es posible que la dificultad de aplicar el diseño de casos y controles al estudio de la dieta y el cáncer refleje simplemente que la epidemiología en general y los estudios de casos y controles en particular no son realmente adecuados para detectar una asociación débil (razón de posibilidades $\leq 1,5$). Es un hecho histórico que el estudio de casos y controles fue el instrumento empleado para esclarecer la relación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón (7, 8), el tratamiento con estrógenos y el cáncer de endometrio (9), y el virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular (10). Entre las aplicaciones exitosas recientes del método de casos y controles figuran el descubrimiento de la asociación entre el síndrome del choque tóxico y el uso de tampones vaginales (11, 12), y entre el síndrome de eosinofilia-mialgia y los suplementos de L-triptófano de un fabricante (13). Cabe notar que en todos esos casos la asociación entre exposición y enfermedad es fuerte y a veces sumamente marcada. Por el contrario, las asociaciones entre dieta y cáncer suelen ser sutiles y débiles. Lamentablemente, el método de casos y controles no es muy apropiado para estudiar asociaciones débiles. Ello se debe a que estas asociaciones pueden ser atenuadas por los sesgos hasta el punto de resultar indistinguibles de la ausencia de asociación. Por esta razón, si el método de casos y controles ha de ser verdaderamente útil, tiene que adaptarse y adecuarse al estudio de asociaciones débiles.

Seguidamente se describen los problemas encontrados en la conducción de investigaciones basadas en el método de casos y controles, así como las reflexiones de los autores sobre futuras aplicaciones del método.

Falta de participación

Las tasas de participación en los estudios de casos y controles son a menudo bajas y muy frecuentemente distintas entre casos y controles. Las tasas de participación bajas originan sesgos de selección cuando los participantes y los no participantes tienen diferentes experiencias de exposición y también son distintas las tasas de participación de casos y controles. La posibilidad de que se produzca sesgo aumenta en relación con la proporción de no participantes. El sesgo puede introducirse aunque las tasas de participación sean iguales en casos y controles, ya que las razones que determinan la participación de unos y otros pueden diferir y a su vez estar relacionadas con las exposiciones de interés. Por ejemplo, Criqui et al. (14) notificaron que los participantes en una encuesta sobre riesgo de enfermedad cardiovascular tendían a tener más factores de riesgo pero estaban más sanos que los que no participaban (los "sanos preocupados"). Presuntamente, dicha tendencia no afectaría a casos y controles por igual.

Una revisión reciente de estudios de casos y controles sobre la asociación entre consumo de carne y cáncer de colon y de mama arrojó las tasas de participación que aparecen en el cuadro 1 (15–23). En dicha revisión se excluyeron los estudios que utilizaron controles hospitalarios, ya que se cuestiona su validez para evaluar la asociación entre dieta y cáncer. Tampoco se incluyeron estudios de casos y controles anidados de poblaciones especiales, como la de los adventistas del séptimo día,³ pues la tasa de respuesta de los que ya están participando en una investigación epidemiológica pro-

bablemente produciría una impresión demasiado optimista de las tasas de participación en los estudios nuevos.

Casos. A menudo las tasas de participación de los casos son bajas (menores de 70%) porque los casos elegibles no están disponibles debido a enfermedad o muerte (por ej., el estudio de Wisconsin). Sin embargo, esas pérdidas no introducirán sesgos a no ser que las tasas de participación se diferencien según la exposición. Este aspecto se exploró en un estudio de casos y controles sobre cáncer oral en el cual se entrevistó a sustitutos de los casos que habían fallecido o estaban demasiado enfermos para ser entrevistados (24). Los sustitutos notificaron una mayor frecuencia tanto del hábito de fumar, que se había validado con las historias clínicas, como del consumo de alcohol, lo cual sugiere que las historias de exposición de los casos capaces de participar en una entrevista pueden ser distintas de las historias de los que no pueden. La exclusión de la información obtenida de los sustitutos dio lugar a estimaciones del efecto más cercanas a la hipótesis nula.

Por otra parte, algunos de los estudios descritos en el cuadro 1 exhiben tasas muy altas de participación entre los casos (es decir, > 85%). Esta observación quizá indica que los casos están muy motivados para participar en estudios de casos y controles. Es posible que estén buscando la causa o al menos alguna explicación de su estado de salud. Estos datos sugieren, entonces, que puede lograrse una alta tasa de participación de los casos si se establece un mecanismo para identificarlos rápidamente que minimice las pérdidas debidas a enfermedad o a muerte temprana. No obstante, si no se alcanzan altas tasas, existe la posibilidad de introducir algún sesgo, a menos que puedan obtenerse datos válidos a partir de sustitutos o de otras fuentes como las historias clínicas.

Controles. En los estudios de casos y controles de base poblacional, la llamada telefónica mediante discado aleatorio es un

³ Secta protestante estadounidense cuyos miembros practican el vegetarianismo. (N. de la Redacción.)

CUADRO 1. Tasas de participación (TP) en estudios de casos y controles basados en la población

Referencia con año	Localización geográfica	Tipo y fuente de		Elegibilidad y participación de		
		Casos	Controles	Casos		Controles
				Elegibles (No.)	TP (%)	Elegibles (No.) TP (%)
Jain et al., 1980	Calgary, Alberta, Toronto y Ontario, Canadá	Colorrectal; Registro de Cáncer de Alberta y 19 hospitales de Toronto	Vecindarios apareados	542	80	1045
Hirohata et al., 1985	Japón	Mama; cinco hospitales	Vecindarios seleccionados de listas electorales	215	99	245
Hislop et al., 1986	Columbia Británica	Mama; Registro de Cáncer de Columbia Británica	Vecino o conocido de un caso	1143	74	1091
Kune et al., 1987	Melbourne, Australia	Colorrectal; Registro de Cáncer de Melbourne	Seleccionados de listas censales de Melbourne	1140	63	Desconocido
Young y Wolf, 1988	Wisconsin	Colon; registro poblacional de tumores	Departamento de Vehículos de Motor de Wisconsin	821	45	1262
Toniolo et al., 1989	Vercelli, Italia	Mama	Muestra de residentes provinciales	275	91	501
Benito, 1990	Mallorca, España	Colorrectal; red ad hoc para la detección de casos	Seleccionados del censo electoral de 1982	372	77	331
Ewertz y Gill, 1990	Dinamarca	Mama; Registro Danés de Cáncer	Muestra aleatoria de un registro central de población	1689	88	1691
Iscovich et al., 1992	Argentina	Colon; residentes de La Plata, que acuden a 10 hospitales	Vecinos apareados	117	94	256

(a lo sumo)

método común para seleccionar los controles. Este proceso tiene dos etapas, en las cuales puede producirse un rechazo potencial a participar. La primera depende de que no se puedan enumerar los miembros de la vivienda en la etapa de selección de viviendas. Es difícil incluir este tipo de rechazo al computar la tasa de respuesta de los controles, porque no se sabe si un control elegible reside en una vivienda no enumerada o si tiene un número de teléfono que no responde. La segunda etapa en que puede recibirse una respuesta negativa tiene lugar cuando una persona seleccionada se niega a participar en el estudio. Hartge et al. (25) notificaron la tasa de respuesta de los controles de cuatro estudios de casos y controles sobre cáncer realizados en los Estados Unidos de América en los que se aplicó el sistema de discado aleatorio. Las tasas de respuesta de las viviendas fueron 80, 86, 88 y 89%. Las tasas de respuesta respectivas de los sujetos entrevistados fueron 78, 72, 84 y 78%. La tasa de respuesta global, que se obtiene como el producto de las tasas en ambas etapas, osciló entre 62 y 74%. Es llamativo que en estos estudios, que se realizaron a principios de los años ochenta, se hayan registrado tasas tan bajas de respuesta de los controles. Existe una percepción difundida entre los epidemiólogos de que las tasas de respuesta de los controles están descendiendo. Steeh (26) ha documentado un aumento considerable de las tasas de no respuesta entre 1952 y 1979 en las investigaciones en las que se realizaron encuestas, especialmente en las áreas urbanas. Aunque probablemente esta tendencia también sea constante en la investigación epidemiológica, el resumen de Hartge et al. sobre la experiencia del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute) de los Estados Unidos en estos cuatro estudios indica que las tasas de respuesta de los controles fueron tan inquietantemente bajas como a finales de los años setenta.

Las tasas de participación de los controles en los estudios de casos y controles ya comentados sobre consumo de carne se exponen en el cuadro 1. Estos autores no

describieron las razones de la falta de participación, como hicieron Hartge et al; es, por lo tanto, imposible comparar directamente estas tasas y las consignadas por aquellos. Las tasas de participación de los controles en muchos de estos estudios son muy bajas, lo que sugiere que el problema se ha difundido y ha persistido con el tiempo. En los estudios en que se seleccionaron controles entre vecinos también se obtuvieron con frecuencia bajas tasas de respuesta, y resulta aun más sorprendente que hasta las encuestas en que se incluyeron controles seleccionados entre amigos de los casos se hayan obtenido bajas tasas de respuesta (27).

Una baja tasa de participación de los controles constituye una seria amenaza potencial para la validez. Las razones por las cuales los controles deciden o no participar no están claras, pero pueden ser distintas de las que tienen los casos. Quizá algunos individuos están motivados por una fuerte disposición altruista que no sienten los que rehúsan participar. Algunos estudios han mostrado que los que no responden tienen peor salud (28, 29) y fuman más (29) que los que lo hacen. En otro estudio se encontró que los que respondieron eran más propensos que los que no respondieron a haberse sometido a análisis de la colesterolemia y a otras pruebas de tamizaje (30). En las encuestas telefónicas, los que no responden suelen tener un menor nivel educativo, son de clase social más baja y de mayor edad, y mantienen menos vínculos sociales que los que responden (31). Estas observaciones sugieren que los participantes son más conscientes de la salud que los no participantes. De ser correcta esta conjetura, si la serie de controles se selecciona de manera que su conciencia sobre la salud está sobre-representada, el estudio estará sesgado. Por ejemplo, en los estudios de dieta y cáncer es más posible que los controles que participan mantengan una dieta "saludable" (por ej., poca grasa y mucha fibra) que los que no participan. Tal vez este sesgo de selección ocurre porque una persona cuya dieta "no es saludable," al apreciar que sus hábitos dietéticos no están de moda, evita parti-

cipar en un estudio que supone un escrutinio detallado de esos malos hábitos. Por consiguiente, la serie de controles se enriquecería artificialmente de personas que siguen "dietas saludables." Los resultados del estudio estarían sesgados, reforzando, acaso erróneamente, las creencias prevalecientes sobre lo que es una "dieta saludable."

En resumen, un obstáculo importante para llevar a cabo estudios de casos y controles es la negativa a participar de los sujetos, especialmente de los controles elegibles. El problema no tiene solución y, a menos que se obtuviera información sobre la distribución de la exposición en los no participantes, es una tarea imposible en casi todas las situaciones. Más adelante se comentará la idea de restringir el muestreo de casos y controles a poblaciones especiales cuyas tasas de respuesta probablemente sean altas, de modo que se minimice el problema de la participación.

Disclasificación

No diferencial. Es de dominio común que la clasificación errónea no diferencial sesga típicamente las estimaciones del efecto hacia la hipótesis nula. Sin embargo, esto no es privativo de los estudios de casos y controles; probablemente, el grado de disclasificación no diferencial en un estudio de casos y controles no es, en promedio, peor que el que puede ocurrir en un estudio de cohorte. Por un lado, a los casos y a los controles se les pide frecuentemente que recuerden exposiciones de hace mucho tiempo, aunque el paso del tiempo suele borrar el recuerdo de las exposiciones y contribuye así a introducir errores aleatorios o no diferenciales. En un estudio de cohorte, la información sobre exposición se recoge en el presente y, por consiguiente, está menos sujeta a errores. Por otro lado, en un estudio de cohorte en el que la exposición depende del tiempo, en la medida en que este transcurre se dará alguna disclasificación no diferencial. Según aumenta el tiempo transcurrido desde el comienzo del seguimiento, así aumenta también la disclasificación

y disminuye la validez del estudio. Este tipo de error puede evitarse en un estudio de casos y controles, ya que generalmente se puede recabar información sobre exposiciones que varían con el tiempo. Por supuesto, en un estudio de cohorte pueden reclasificarse repetidamente aquellas exposiciones que varían con el tiempo, pero este procedimiento resulta caro. Lo que se quiere subrayar es que el error de clasificación no diferencial no es una limitación especial del método de casos y controles y por este motivo no se abordará aquí en toda su extensión. La limitación más seria es el recuerdo diferencial, fenómeno que se tratará detalladamente en la próxima sección.

Sesgo de recuerdo debido a disclasificación diferencial. En el uso del método de casos y controles se ha manifestado con frecuencia la preocupación de que la evaluación retrospectiva de la exposición crea el potencial de generar un error de clasificación diferencial, especialmente cuando la exposición está determinada por autoclasificación del sujeto. Generalmente se considera que el "sesgo de recuerdo" resultante se origina por el mayor esfuerzo que realizan los casos para recordar exposiciones pasadas o por una tendencia a cambiar el comportamiento después del diagnóstico o del tratamiento con el fin de influir en la exactitud del recuerdo. El sesgo de recuerdo se comenta a menudo en el contexto de los estudios de casos y controles que analizan resultados sobre la reproducción, pero rara vez se ha demostrado que dicho sesgo haya tenido un impacto significativo en la validez de los estudios (32, 33).

Recientemente, se ha sugerido que los estudios de casos y controles sobre factores nutricionales y enfermedad conllevan un "potencial inherente de sesgo metodológico" debido a la selección de un grupo de control inapropiado o a la distinta exactitud del recuerdo sobre la dieta de los casos y los controles (4). Aunque estos sesgos no atañen exclusivamente al campo de la epidemiología nutricional, se consideran especialmente problemáticos en esta área, ya que las

CUADRO 2. Estudios de recuerdo de la dieta en los que se comparan casos y controles

Referencia con año	Años del estudio	Lugar	Diagnóstico	No. de casos	Tipo de control	No. de controles
Jain et al., 1980	1976–1977	Canadá	Cáncer intestinal	26	Vecindario	26
Hankin et al., 1983	1975–1981	Hawai	Cáncer de mama	42	—*	75
Lindsted y Kuzma, 1989	1960–1984	Estudio adventista de salud	Cualquier cáncer	117	Población (casos y controles anidado)	99
Lindsted y Kuzma, 1990	1976–1984	Estudio adventista de salud	Cualquier cáncer	181	Población (casos y controles anidado)	225
Friedenreich et al., 1991†	1982–1988	Estudio Nacional de Tamizaje del Cáncer de Mama del Canadá	Cáncer de mama	325	Población (otros voluntarios para un ensayo de tamizaje)	628
Hammar y Norell, 1991	1967–1987	Registro Sueco de Gemelos	Cáncer colorrectal	45	Población (casos y controles anidado)	135
Wilkins et al., 1992	1977–1987	Programa de Vigilancia del Departamento de salud de Hawai	Cualquier cáncer	131	Población (casos y controles anidado)	413
Giovannucci et al., 1993	1986–1989	Estudio de salud en enfermeras	Cáncer de mama	300	Población (casos y controles anidado)	602

* No queda claro en el manuscrito si los investigadores usaron vecinos como controles, controles hospitalarios o una combinación de ambos.

† Incluye dos estudios en los que se usaron los mismos sujetos, pero con diferentes medidas de la exposición dietética.

estimaciones del riesgo relativo suelen ser modestas, de modo que incluso un pequeño error sistemático podría tener un impacto muy notable en los resultados de un estudio.

A pesar de que en algunos estudios se ha considerado el problema de la confiabilidad de los datos asociados a la historia de la dieta, muchos no abordan la cuestión del recuerdo diferencial según se trate de un caso o de un control. Para evaluar las pruebas del sesgo de recuerdo en los estudios de casos y controles en que se estudia la dieta, se revisó la literatura epidemiológica sobre la relación entre factores nutricionales y cáncer. En el cuadro 2 se mencionan ocho investigaciones recientemente publicadas que comparaban la exactitud del recuerdo sobre la dieta en casos de cáncer y controles (34–42). Estos estudios se llevaron a cabo en distintos lugares y con muestras de distintos tamaños. Como se puede observar en el cuadro 3, el período de recuerdo sobre la dieta osciló desde períodos tan cortos como 3 meses hasta otros tan dilatados como 24 años. En esos estudios se utilizaron diversos métodos analíticos para evaluar la exactitud. Utilizando la información presentada, para cada estudio se clasificó la fuerza de los indicios a favor del sesgo de recuerdo como “ninguna,” “moderada” o “fuerte.”

Ninguno de estos estudios aportó pruebas inequívocas de que exista un sesgo de recuerdo apreciable en estudios de casos y controles sobre dieta y cáncer. Varios de ellos están limitados por tamaños de muestra pequeños, pero incluso en los estudios con un número de sujetos ≥ 500 , los resultados son incongruentes. El mayor de los estudios (38, 39) no da indicios de diferencias entre casos y controles en cuanto a la exactitud en el recuerdo sobre la dieta, mientras que los dos que le siguen en tamaño (41, 42) sí sugieren sesgo de recuerdo. Además, no hay ningún patrón discernible en función de la antigüedad del recuerdo. En los dos estudios con el período de recuerdo más corto (35) y el más largo (36, 40), respectivamente, las pruebas de sesgo son igualmente débiles. En estudios con períodos de recuerdo

intermedios, el grado de los indicios varía entre ninguno y moderado.

Cuando se presentaron diferencias de exactitud en el recuerdo sobre la dieta se observó que, con bastante frecuencia la confiabilidad fue mayor en los controles (34, 36, 41, 42) que en los casos (35, 37). Si bien, en general, el sesgo de recuerdo no constituye una seria amenaza, sí parece ser un problema potencial para los estudios de casos y controles en los que se analizan algunas localizaciones de cáncer y ciertos alimentos o nutrientes. A menudo, la dificultad se origina como resultado de cambios en la dieta con el tiempo y su influencia en la exactitud del testimonio sobre prácticas dietéticas pasadas (43–46). Como resultado del diagnóstico, de la enfermedad o del tratamiento, las personas con cáncer tienden a hacer más cambios de dieta que los controles y, por tanto, pueden ser menos precisos al recordar exposiciones pasadas. Por ejemplo, en el estudio de Jin et al. (34), los casos (pero no los controles) redujeron su ingesta de casi todos los nutrientes considerados durante el período de estudio y luego tendieron a comunicar valores inferiores de su consumo previo cuando fueron interrogados nuevamente. Este fenómeno conduciría a una subestimación de las verdaderas asociaciones positivas entre la dieta y el cáncer y podría crear la apariencia errónea de que algunos nutrientes tenían un efecto protector. Las posibles diferencias de exactitud en la notificación pueden superarse evaluando la dieta u otra exposición antes del diagnóstico, como puede hacerse en un estudio de casos y controles anidado, o poco tiempo después.

Otras fuentes potenciales de sesgo

Otra fuente potencial de sesgo en un estudio de casos y controles está relacionada con el proceso de recolección de datos en entrevistas. Los entrevistadores frecuentemente conocen las hipótesis principales del estudio y pueden, conscientemente o no, influir en los entrevistados para que brinden historias de exposición concordantes

con esas hipótesis. Sin embargo, este sesgo puede minimizarse o evitarse impidiendo que los entrevistadores sepan si el entrevistado es caso o control, utilizando cuestionarios muy estructurados y llevando a cabo un adiestramiento muy cuidadoso. Además, el sesgo de entrevista no es problemático cuando la exposición se mide con datos objetivos o un marcador biológico, o cuando el cuestionario es autoadministrado.

Los factores de confusión son una amenaza potencial para la validez de cualquier estudio epidemiológico. No obstante, como los problemas de confusión atañen a todos los diseños, esta fuente de sesgo no se abordará como una limitación particular del método de casos y controles.

PERSPECTIVAS

Marcadores biológicos

Los marcadores biológicos desempeñarán un papel cada vez más importante en la investigación epidemiológica, incluidos los estudios de casos y controles. Estos marcadores pueden utilizarse para medir susceptibilidad (por ej., actividad de la hidroxilasa aril hidrocarburo), dosis interna (por ej., concentraciones séricas de carotenos), dosis biológicamente efectiva (por ej., derivados del benzoalfapireno-ADN) o efecto biológico (por ej., concentraciones altas del producto del oncogén *ras*) (47–49). Asimismo, se utilizan en casi todas las áreas de investigación más importantes, incluidas la nutricional, cardiovascular, reproductiva, cáncer y epidemiología de las enfermedades infecciosas. En el método de casos y controles, el valor principal de los marcadores biológicos es que permiten evaluar con mayor exactitud la exposición y la enfermedad, lo que reduce el error de clasificación. Por ejemplo, los marcadores pueden permitir al investigador definir categorías de enfermedad más homogéneas o identificar casos susceptibles y refinar de este modo su percepción de la enfermedad y su patogénesis (49, 50).

A pesar de las ventajas que ofrecen los marcadores biológicos, los estudios de casos y controles en que se emplean tienen los mismos sesgos potenciales que los que usan técnicas más convencionales. El sesgo de selección en ellos usualmente amenaza su validez si las tasas de participación difieren según el nivel de los marcadores. Incluso puede crearse un sesgo si el investigador realiza ajustes inapropiadamente según un marcador biológico causado por la exposición, el cual está asociado con la condición de caso o control (51). El error de clasificación puede reducirse mediante el empleo de un marcador biológico, pero siempre queda una posibilidad de que ocurra. Por ejemplo, la inestabilidad del marcador y la variabilidad inter o intraindividual pueden contribuir a que se incurra en errores de medición. Además, si los especímenes biológicos necesarios se recogen después del inicio de la enfermedad, como se hace a menudo, la presencia de la enfermedad puede afectar al marcador biológico o a su medición. Esta posibilidad puede hacer que el marcador biológico esté especialmente sujeto tanto al error de clasificación diferencial como al error de medición.

Los estudios de casos y controles sobre β -caroteno y cáncer muestran cómo pueden ocurrir algunos de estos sesgos. El β -caroteno es un antioxidante liposoluble que se encuentra en muchas frutas y vegetales. Actúa como una provitamina (vitamina A), protege contra el cáncer en animales y se sospecha que reduce el riesgo de cáncer en el hombre (4, 52). Suponiendo que el estado nutricional de los casos estuviera alterado, con reducción de las concentraciones de β -caroteno, la disclasificación diferencial de la exposición crearía o acentuaría un efecto protector. A ello debe añadirse el problema general de si las concentraciones actuales de β -caroteno reflejan adecuadamente las exposiciones anteriores, incluso en las personas sanas. Dicho en pocas palabras, las dificultades que surgen al medir el contenido de vitamina A en la dieta por medio de una entrevista quedan reemplazadas por las que introduce el uso de su marcador.

CUADRO 3. Evaluación del sesgo de recuerdo en estudios de casos y controles sobre dieta y cáncer

Referencia con año	Duración del recuerdo	Variables de exposición	Indicador de recuerdo	Conclusiones del autor	Pruebas de sesgo de recuerdo
Jain et al., 1980	6 meses	Consumo medio diario de 13 nutrientes	Correlación de Spearman	Los casos tienen mayor probabilidad de reducir el consumo después del diagnóstico y luego subnotificarlo (sesgo potencial)	Modestas
Hankin et al., 1983	3 meses	Consumo medio diario de 4 nutrientes	Diferencia de medias entre la primera y la segunda encuesta	Menor concordancia entre los controles caucásianos	Débiles
Lindsted y Kuzma, 1989	24 años	Frecuencia regular de consumo de 21 alimentos	Correlación de Spearman Porcentaje de concordancia exacta Porcentaje de concordancia alta Índice de error de recuerdo	No hay sesgo de recuerdo sistemático, aunque sí existen grandes diferencias sobre algunos alimentos	Débiles
Lindsted y Kuzma, 1990	8 años	Frecuencia media semanal de 35 alimentos; restringida a no vegetarianos	Correlación de Spearman Porcentaje de concordancia exacta Índice de error de recuerdo	Cáncer de mama/gastrointestinal conduce a cambio dietético, lo que produce algún recuerdo diferencial para estas localizaciones	Modestas
Friedenreich et al., 1991	2-6 años (promedio, 4,6)	Consumo medio diario de 9 grupos de nutrientes	Prueba t apareada Correlación de Pearson Regresión logística condicional	No hay pruebas de sesgo de recuerdo	No
Friedenreich et al., 1991	2-6 años (promedio, 4,6)	Consumo medio diario de 8 nutrientes aportadores de calorías	Prueba t pareada Regresión logística condicional	No hay pruebas de sesgo de recuerdo	No
Hammar y Norell, 1991	20 años	Consumo de 13 alimentos (ninguno, medio, o alto)	Diferencia en la proporción de los que subestiman el consumo previo Diferencia en la proporción de los que sobreestiman el consumo previo	El cambio en la dieta se relaciona con una disminución en la exactitud. No hay diferencias importantes en la exactitud entre casos y controles, pero para "algunos alimentos, los resultados sugieren que el uso de información retrospectiva introduciría un error de clasificación diferencial" *	Débiles

CUADRO 3. (Continuación)

Referencia con año	Duración del recuerdo	Variables de exposición	Indicador de recuerdo	Conclusiones del autor	Pruebas de sesgo de recuerdo
Wilkens et al., 1992	Aproximadamente 7 años	Consumo medio diario de 5 nutrientes	Correlación de Spearman Porcentaje de cambio en consumo notificado	No hay significación general pero los casos tienen recuerdo más pobre en algunos subgrupos: • entrevistas que recaban datos de un pasado lejano • enfermedad avanzada • cáncer colorrectal • cambio de dieta Los estudios dietéticos de casos y controles pueden producir resultados significativos con algunas restricciones en la población de estudio	Modestas
Giovannucci et al., 1993	4 años	Consumo medio diario de 12 nutrientes	Correlación de Spearman Porcentaje de cambio del consumo notificado Regresión logística condicional (comparando información prospectiva y retrospectiva sobre dietas)	"Sesgos aparentemente pequeños de 2 a 5% en los consumos promedio de grasas saturadas y carne roja produjeron sesgos de 50% o mayores en las razones de posibilidades de cáncer de mama entre los quintiles extremos de consumo". [†]	Modestas

* Referencia 40 p. 621.

† Referencia 42 p. 508.

En resumen, el empleo de marcadores biológicos en estudios de casos y controles puede ofrecer ventajas sustanciales en muchas situaciones. Sin embargo, cabe subrayar que no elimina todas las limitaciones del método de casos y controles.

Estudios de casos y controles anidados

Aunque la mayor parte de las limitaciones comentadas en este trabajo pueden presentarse tanto en los estudios de cohorte como en los de casos y controles, hay una posibilidad más grande de que se introduzcan sesgos en los últimos, sobre todo porque se realizan después de haberse desarrollado la enfermedad. Para evitar este problema, es posible "anidar" un estudio de casos y controles en uno de cohorte, como se describe a continuación.

En la forma más simple de un estudio de casos y controles anidado, el investigador empieza a observar la enfermedad que experimenta una cohorte de personas, sea prospectiva o retrospectivamente. La información potencial sobre exposiciones y factores de confusión se recaba en registros, entrevistas o especímenes biológicos que se obtienen, si bien no se analizan necesariamente, al inicio del seguimiento. Los sujetos que desarrollan la enfermedad durante el seguimiento constituyen la serie de casos. Para cada caso se seleccionan personas entre los miembros de la cohorte que estaban en riesgo cuando se diagnosticó el caso; estas se usan entonces como controles apareados (53). Con este método de muestreo de los controles, la razón de posibilidades apareada (*matched odds ratio*) estima la razón de densidades de incidencia (53, 54). Se han descrito también otros métodos analíticos y de muestreo para llevar a cabo estudios de casos y controles anidados (55, 56), pero algunos pueden producir estimaciones sesgadas (54, 57). El diseño se ilustra con un estudio sobre el riesgo de cáncer y su asociación con concentraciones séricas de cobre elevadas (58). En este estudio, se obtuvieron muestras basales de sangre e in-

formación sobre factores de riesgo de 5000 empleados de una compañía telefónica. La presencia de cáncer entre los miembros de la cohorte se averiguó por medio de un sistema de vigilancia de la enfermedad. El cobre se detectó en análisis de las muestras de suero de 133 casos de cáncer y de 241 controles. Para comparar la aparición de cáncer en aquellos que tenían concentraciones altas de cobre con los que las tenían bajas, se utilizó la regresión logística condicional.

El estudio de casos y controles anidado tiene la eficiencia de un estudio de casos y controles y retiene todas las ventajas de un estudio de cohorte. Es más efectivo en función del costo que un estudio de cohorte, porque solo es necesario analizar los datos y especímenes biológicos de un pequeño subconjunto de sujetos, los casos y controles apareados. Por ejemplo, en el estudio sobre el cáncer y el cobre sérico, los investigadores procesaron alrededor de 400 muestras de cobre sérico en lugar de 5000, lo que significó un ahorro sustancial. Otras ventajas del diseño de los estudios de casos y controles anidados se corresponden con las de un estudio de cohorte. La falta de participación de los sujetos no es un aspecto de cuidado si el estudio puede realizarse con los datos obtenidos al inicio del estudio o durante la realización del estudio de cohorte. La razón es que el estudio de base es el de cohorte y, presumiblemente, en la situación que se acaba de describir la tasa de participación sería de 100%. Incluso si se debiera obtener información adicional de los casos y de sus controles apareados, el estudio de casos y controles anidado en una cohorte puede alcanzar una tasa de participación mayor de los sujetos que uno no anidado, puesto que los miembros del estudio de base ya han demostrado su voluntad de participar en la investigación epidemiológica. La obtención de información sobre la exposición y las diversas variables al inicio del estudio, antes de que aparezcan las manifestaciones de la enfermedad, elimina el sesgo de recuerdo debido a la enfermedad. También elimina o reduce la posibilidad de que la enfermedad modifique los marcadores

biológicos de exposición o impida su medición. Sin embargo, los estudios de casos y controles anidados en estudios de cohorte no son adecuados para estudiar enfermedades raras ni para evaluar exposiciones recientes o que cambian con el tiempo. De todas formas, en muchas situaciones el epidemiólogo puede obtener por esa vía un ahorro sustancial y aun disfrutar de las ventajas de un estudio de cohorte.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En el futuro, el método de casos y controles debe convertirse en un recurso más sensible y específico para detectar asociaciones débiles y moderadas. Las controversias actuales en el terreno de la dieta y el cáncer ilustran la necesidad de reevaluar seriamente la aplicación del método actual de casos y controles para estudiar esas asociaciones débiles y sutiles.

Las mayores amenazas a la validez de un estudio de casos y controles son 1) la falta de participación de los sujetos y el sesgo de selección potencial resultante, 2) el error de clasificación no diferencial de la exposición, que típicamente sesga los efectos estimados hacia la hipótesis nula, y 3) el sesgo de recuerdo derivado del recuerdo diferencial de acontecimientos pasados por casos y controles. El uso de marcadores biológicos permite mirar con cierto optimismo el futuro papel del estudio de casos y controles. No obstante, incluso este enfoque altamente tecnológico puede tornarse frustrante si los marcadores disponibles no reflejan las exposiciones pasadas o si la enfermedad los altera.

El estudio de casos y controles anidado dentro de un estudio de cohorte representa la próxima fase de evolución del método de casos y controles, ya que evita o mitiga muchos de los problemas comentados en este artículo. También establece un vínculo natural entre los aspectos más deseables de los estudios de cohorte y las ventajas de costo inherentes al método de casos y controles. La utilización de costosos ensayos biológicos en el futuro estimulará la rea-

lización de mediciones selectivas en los casos y en una muestra de los no casos, y conferirá un papel más prominente al estudio de casos y controles anidado.

REFERENCIAS

1. Cole P. The evolving case-control study. *J Chronic Dis* 1979;32:15-27.
2. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company; 1986.
3. Fonseca MGP, Armenian HK. Use of the case-control method in outbreak investigations. *Am J Epidemiol* 1991;133:748-752.
4. Willett W. *Nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1990.
5. Hebert JR, Miller DR. Methodologic considerations for investigating the diet-cancer link. *Am J Clin Nutr* 1988;47:1068-1077.
6. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300. [Puede encontrarse una traducción al español de este artículo en *Bol Oficina Sanitaria Panamericana* 1992;113(3):233-242.]
7. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 1950;143:329-336.
8. Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J* 1952;2:1271-1286.
9. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167-1170.
10. Prince AM, Szmunes W, Michon J, et al. A case-control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. *Int J Cancer* 1975;16:376-383.
11. Shands KN, Schmid GP, Dan BB, et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women. *N Engl J Med* 1980;303:1436-1442.
12. Minnesota Department of Health. Follow-up on toxic-shock syndrome. *MMWR* 1980;29:441-445.
13. Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, et al. An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. *N Engl J Med* 1990;326:357-365.
14. Criqui MH, Austin M, Barrett-Connor E. The effect of nonresponse on risk ratios in a cardiovascular disease study. *J Chronic Dis* 1979;32:633-638.
15. Jain M, Cook GM, Davis FG, et al. A case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1980;26:757-768.

16. Hirohata T, Shigematsu T, Nomura AMY, et al. Occurrence of breast cancer in relation to diet and reproductive history: a case-control study in Fukuoka, Japan. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;69:187-190.
17. Hislop TG, Coldman AJ, Elwood JM, et al. Childhood and recent eating patterns and risk of breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1986;9:47-58.
18. Kune S, Kune GA, Watson LF. Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne colorectal cancer study. *Nutr Cancer* 1987;9:21-42.
19. Young TB, Wolf DA. Case-control study of proximal and distal colon cancer and diet in Wisconsin. *Int J Cancer* 1988;42:167-175.
20. Toniolo P, Riboli E, Protta F, et al. Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:278-286.
21. Benito E, Obrador A, Stiggelbout A, et al. A population-based case-control study of colorectal cancer in Majorca: I. Dietary factors. *Int J Cancer* 1990;45:69-76.
22. Ewertz M, Gill C. Dietary factors and breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1990;46:779-784.
23. Iscovich JM, L'Abbe KA, Castelletto R, et al. Colon cancer in Argentina: I. Risk from intake of dietary items. *Int J Cancer* 1992;51:851-857.
24. Greenberg RS, Liff JM, Gregory HR, et al. The use of interviews with surrogate respondents in a case-control study of oral cancer. *Yale J Biol Med* 1986;59:497-504.
25. Hartge P, Brinton LA, Rosenthal JF, et al. Random digit dialing in selecting a population-based control group. *Am J Epidemiol* 1984;120:825-833.
26. Steeh CG. Trends in nonresponse rates, 1952-79. *Public Opin Q* 1981;45:40-57.
27. Jones S, Silman AJ. Re: "Problems ascertaining friend controls in a case-control study of lung cancer" [carta]. *Am J Epidemiol* 1991;134:673-674.
28. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten years' observation of British doctors. *Br Med J* 1964;1:1399-1410.
29. Criqui MH, Barren-Connor E, Austin M. Differences between respondents and non-respondents in a population-based cardiovascular disease study. *Am J Epidemiol* 1978;108:367-372.
30. Olson SH, Kelsey JL, Pearson TA, et al. Evaluation of random digit dialing as a method of control selection in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992;135:210-222.
31. O'Neil MJ. Estimating the nonresponse bias due to refusals in telephone surveys. *Public Opin Q* 1979;43:218-232.
32. Kopee JA, Esdaile JM. Bias in case-control studies. A review. *J Epidemiol Community Health* 1990;44:179-186.
33. Drews C, Greenland S, Flanders WD. The use of restricted controls to prevent recall bias in case-control studies of reproductive outcomes. *Ann Epidemiol* 1993;3:86-92.
34. Jain M, Howe GR, Johnson KC, et al. Evaluation of a diet history questionnaire for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;111:212-219.
35. Hankin JH, Nomura AMY, Lee J, et al. Reproducibility of a diet history questionnaire in a case-control study of breast cancer. *Am J Clin Nutr* 1983;37:981-995.
36. Lindsted KD, Kuzma JW. Long-term (24-year) recall reliability in cancer cases and controls using a 21-item food frequency questionnaire. *Nutr Cancer* 1989;12:135-149.
37. Lindsted KD, Kuzma JW. Reliability of eight-year diet recall in cancer cases and controls. *Epidemiology* 1990;1:392-401.
38. Friedenreich CM, Howe GR, Miller AB. An investigation of recall bias in the reporting of past food intake among breast cancer cases and controls. *Ann Epidemiol* 1991;1:439-453.
39. Friedenreich CM, Howe GR, Miller AB. The effect of recall bias on the association of calorie-providing nutrients and breast cancer. *Epidemiology* 1991;2:424-429.
40. Hammar N, Norell SE. Retrospective versus original information on diet among cases of colorectal cancer and controls. *Int J Epidemiol* 1991;20:621-627.
41. Wilkens LR, Hankin JH, Yoshizawa CN, et al. Comparison of long-term dietary recall between cancer cases and noncases. *Am J Epidemiol* 1992;136:825-835.
42. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. A comparison of prospective and retrospective assessments of diet in the study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993;137:502-511.
43. Byers TE, Rosenthal RI, Marshall JR, et al. Dietary history from the distant past: a methodological study. *Nutr Cancer* 1983;5:69-77.
44. Jensen OM, Wahrendorf J, Rosenqvist A, et al. The reliability of questionnaire-derived historical dietary information and temporal stability of food habits in individuals. *Am J Epidemiol* 1984;120:281-290.
45. Dwyer JT, Gardner J, Halvorsen K, et al. Memory of food intake in the distant past. *Am J Epidemiol* 1989;130:1033-1046.
46. Jain M, Howe GR, Harrison L, et al. A study of repeatability of dietary data over a seven-year period. *Am J Epidemiol* 1989;129:422-429.

47. Perera F, Mayer J, Santella RM, et al. Biologic markers in risk assessment for environmental carcinogens. *Environ Health Perspect* 1991;90:247-254.
48. Perera FP. Molecular cancer epidemiology: a new tool in cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:887-898.
49. Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith JD. *Biologic markers in epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1990.
50. Harris CC. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res* 1991;51(suppl):5023s-5044s.
51. Weinberg CR. Toward a clearer definition of confounding. *Am J Epidemiol* 1993;137:1-8.
52. Byers T, Perry G. Dietary carotenes, vitamin C and Vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annu Rev Nutr* 1992;12:139-159.
53. Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics* 1984;40:63-75.
54. Flanders WD, Louv WC. The exposure odds ratio in nested case-control studies with competing risks. *Am J Epidemiol* 1986;124:684-692.
55. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika* 1986;73:1-11.
56. Flanders WD, Greenland S. Analytic methods for two-stage case-control studies and other stratified designs. *Stat Med* 1991;10:739-747.
57. Robbins JM, Gail MH, Lubin JH. More on "Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies." *Biometrics* 1986;42:293-299.
58. Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, et al. Cancer risk in relation to serum copper levels. *Cancer Res* 1989;49:4353-4356.

**Obtenga información de última hora
sobre las publicaciones de la OPS...**

VISÍTENOS EN INTERNET

<http://www.paho.org/spanish/publicat.htm>

