

Medicina Basada en la Evidencia (3ra Parte) - Estudios sobre factores de riesgo

Dr. Hernán Rowensztein, Dra. Valeria Berlin¹

Hoy nuevamente nos encontramos para avanzar en la capacidad para la lectura crítica de la literatura científica, esta vez analizaremos estudios sobre factores de riesgo. Como hicimos en las ediciones anteriores, seguiremos la sistemática recomendada por las guías para los usuarios de la literatura científica del Journal of the American Medical Association^{1,2}.

Desde la visión que nos interesa como médicos, un factor de riesgo es cualquier rasgo, signo o característica de una persona o grupo de personas que lo hace/n susceptible/s para la aparición de una enfermedad. Es decir que partimos de una persona o grupo de personas sanas y estudiamos la aparición de una enfermedad o proceso mórbido³. Esto lo diferencia de un factor pronóstico, donde se estudia la aparición de algún evento (recaída, curación, muerte) dentro del proceso de una enfermedad ya declarada; estos estudios serán analizados en una próxima publicación.

Podemos ver en la tabla 1 algunas características de los factores de riesgo y los pronósticos.

Tabla 1.

FACTOR DE RIESGO	FACTOR PRONÓSTICO
Condición asociada a la aparición de una enfermedad	Condición asociada a la aparición de un evento en la historia de una enfermedad
Tiene relación fisiopatológica	Puede tener o no relación fisiopatológica
Participantes "sanos"	Participantes enfermos
Ej: Piel blanca para la aparición del melanoma	Ej: Resultado quirúrgico de un melanoma para el pronóstico de curación.

Para analizar la utilidad de un estudio analizaremos la validez interna, la magnitud de los resultados y luego la validez externa. Utilizaremos como ejemplo un artículo publicado en el Registro español de enfermedad celíaca (REPAC). Estudio de casos y controles de factores de riesgo ambientales⁴.

¹ Clínica Pediátrica. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Registro español de enfermedad celíaca (REPAC). Estudio de casos y controles de factores de riesgo ambientales

Resumen.

Introducción: El establecer si los factores ambientales son capaces de incidir directamente en la prevalencia de la enfermedad celíaca, es una de las incógnitas que precisa de estudios epidemiológicos rigurosos. El principal objetivo es identificar grupos de riesgo para desarrollar la enfermedad (lactancia materna, introducción al gluten, familiaridad e infecciones).

Población, material y métodos: Estudio retrospectivo, caso-control. Pacientes menores de 15 años diagnosticados de enfermedad celíaca durante el período de un año. Por cada caso se selecciona un control sano, sin enfermedad celíaca conocida, de su misma área de salud, coincidente en edad y sexo. Se utilizaron como criterios diagnósticos: ESPGHAN 1990 y como lesión histológica la clasificación de Marsh con la modificación de Oberhuber.

Resultados: Se realizó análisis pareado mediante el análisis univariado de las parejas caso-control para cada variable de forma independiente y el análisis multivariado. En el análisis univariado la media de casos pareados analizado ha sido de 550. Al analizar la variable familiaridad se encontró una $p < 0,0001$ y un OR 3,84 (IC 95% 2,47 – 5,96), con respecto a la introducción al gluten se analizaron 2 variables, la edad de introducción en la dieta ($p = 0,397$, OR 0,78 IC 95% 0,45 – 1,37) y la introducción al gluten mientras los lactantes aún recibían leche materna ($p = 0,0007$, OR 0,42 IC 95% 0,25 – 0,69), otras variables analizadas fueron asistencia a guardería que no arrojó valores estadísticamente significativos ($p = 0,225$, OR 1,17 IC 95% 0,90 – 1,53), antecedentes de infecciones respiratorias previas ($p < 0,0001$, OR 0,50 IC 95% 0,39 – 0,6), gastroenteritis previas $p = 0,005$, (OR 1,43 IC 95% 1,11 – 1,85) y existencia de lactancia materna al menos durante 15 días $p = 0,017$ (OR 1,40 IC 95% 1,06 – 1,85).

Conclusiones: Factores ambientales sin influencia: asistencia a guardería y enfermedades exantemáticas, factores ambientales con dudosa influencia: gastroenteritis previas y muguet. Factores ambientales de riesgo: familiaridad. Existencia de Lactancia materna al menos durante 15 días. Factores ambientales de protección: Introducción del gluten coincidiendo con la lactancia materna e infecciones respiratorias.

Inicio de la lectura crítica

Como se expone en el título del artículo, debido a que la intención del investigador es analizar efectos nocivos o factores de riesgo, se eligió un artículo con un diseño de tipo Caso-control, otro diseño adecuado para este objetivo podría haber sido un estudio de cohorte.

En este caso, se trata de un estudio observacional (no hay intervenciones por parte del investigador), donde partiendo del evento de interés (enfermedad o acontecimiento en estudio), se seleccionan dos grupos de sujetos, los casos (aquellos que presentan el evento) y los controles (los que no lo presentaron).

Validez Interna:

1.1 Criterios primarios:

- (a) *¿Se han utilizado grupos de comparación similares, en cuanto a factores importantes determinantes del resultado, aparte del que se investiga?*
- (b) *¿Se han evaluado las exposiciones y los resultados de la misma forma en los grupos que se comparan?*
- (c) *¿Ha sido el seguimiento lo suficientemente largo y completo?*

a) La elección de los grupos que se van a comparar tiene una enorme importancia en la veracidad de las conclusiones. Para asegurarnos que los grupos sean similares el diseño ideal sería un ensayo clínico aleatorizado; pero imaginemos un estudio donde queremos evaluar si el consumo de tabaco en embarazadas afecta el coeficiente intelectual de sus hijos. Deberíamos aleatorizar embarazadas y hacer que algunas de ellas fumen y otras no, chocando seriamente con factores éticos... Por lo tanto un estudio aceptable sería incorporar embarazadas fumadoras al estudio y realizar un seguimiento en el tiempo; esto es una cohorte. Es decir, el estudio dejaría de ser experimental y sería observacional.

Pero ocurre que otras veces el evento o enfermedad que se busca que aparezca tarda demasiado tiempo o es muy infrecuente, esto llevaría a realizar estudios que demorarían muchos años y son muy costosos; por lo que en estos casos el estudio ideal es el de casos y controles. Este es un estudio mayormente retrospectivo, donde se parte de personas que ya padecen la enfermedad y se estudia si son o eran portadoras del factor que se supone predispone a su aparición.

O sea que todo diseño utilizado para estudiar un factor de riesgo debería contemplar que los grupos de comparación o la cohorte sean de sujetos similares en todo menos en los factores de estudio.

En el artículo analizado se seleccionó por cada caso un control sano (en promedio), sin enfermedad celíaca conocida, de su misma área, coincidente en edad y sexo. Pero para todas las variables no fue igual, seguramente por falta de datos algunas fueron analizadas con más y otras con menos individuos. En la bibliografía se puede encontrar una relación casos-controles de 1:1, 1:2, 1:3 o 1:4 o valores aproximados.

b) Aquí es importante prever la aparición de sesgos, es decir de errores en el estudio de la exposición a los factores de riesgo en los grupos comparados. Por ejemplo, si el entrevistador sabe que está frente a un enfermo, puede preguntar con más énfasis acerca de la exposición al factor de riesgo que si está frente a una persona sana (sesgo del entrevistador); lo mismo que una persona enferma tiende a recordar mejor el pasado relacionado a la enfermedad que padece (sesgo de recuerdo). Tampoco se pueden controlar más de cerca a los portadores de los factores de riesgo ya que podríamos verificar la presencia de enfermedad con mucha más anticipación que en el otro grupo (sesgo de vigilancia); todos deberían ser controlados y entrevistados de la misma forma. El diseño de un estudio ciego, tanto para los sujetos de estudio como para los investigadores, ayudará a disminuir estos sesgos.

En el ejemplo expuesto no se aclara de qué manera fueron recolectados los datos.

c) El seguimiento largo y completo parece una obviedad, pero es fundamental asegurarse que si la enfermedad puede aparecer luego de muchos años, todos los pacientes sean seguidos hasta ese momento y no sacar conclusiones prematuras. Claro que esto aumenta la probabilidad de perder pacientes, por lo que el seguimiento debe ser muy bien planeado en las cohortes, cosa que se evita en los estudios de casos y controles.

Imagínese el caso de un estudio de cohorte donde se quiere estudiar la asociación de un factor de riesgo (por ejemplo el cigarrillo) con la aparición del cáncer de próstata, si el estudio dura hasta los 50 años de edad podría perder a la mayor parte de los casos cometiendo un serio error de diseño. Por otro lado como ya dijimos, los diseños de casos y controles son más concretos en este aspecto, pero si la enfermedad puede aparecer en etapas muy avanzadas de la vida, debo tener cuidado de no asegurar que el grupo control no padece la misma sólo porque no le dimos tiempo de que ocurra.

En nuestro ejemplo de hoy, el análisis fue sobre un caso-control donde no hubo un seguimiento prospectivo.

1.2 Criterios secundarios:

- (a) ¿Es correcta la relación temporal?
- (b) ¿Existe un gradiente en la relación dosis-respuesta?

a) ¿Precede la exposición al agente nocivo a la presentación del resultado adverso? A veces este punto puede no ser tan obvio como parece. Imagínese si está estudiando factores de riesgo de bajo peso al nacer y el probable factor nocivo madre con bajo nivel de estudios aparece como uno de ellos, nadie dudaría en afirmar que existe una relación temporal, es decir que la madre primero tiene un bajo nivel de estudios y luego nace un niño con bajo peso. Pero imagínese ahora que está estudiando la presencia de infección del tracto urinario materno durante el embarazo como probable factor de riesgo, la única forma de asegurar si ésta tiene relación con el bajo peso al nacer es conocer en qué momento del mismo ocurre la infección, ya que si esta aparece un par de semanas previas al parto ya no tendría lógica su relación con el bajo peso del recién nacido.

En el artículo analizado claramente las variables estudiadas como factores nocivos (familiaridad, lactancia materna, infecciones, introducción al gluten), preceden al resultado adverso (enfermedad celíaca).

b) Se puede atribuir con mayor seguridad un efecto adverso a una determinada noxa si, a medida que aumenta la exposición en cantidad o duración se incrementa también el riesgo de un resultado adverso. Supongamos que investigamos con un estudio de casos y controles el cigarrillo como factor de riesgo para la aparición de cáncer de pulmón; el hallar que a mayor consumo de tabaco existe mayor riesgo de aparición de cáncer refuerza la hipótesis planteada.

En el ejemplo expuesto no se describe el tiempo o cantidad de exposición de todas las variables estudiadas, aunque la introducción al gluten de forma paulatina, mientras el lactante se sigue alimentando con leche materna, reduciría el riesgo de formas clínicas sintomáticas de enfermedad.

2. Análisis de resultados

- (a) ¿Cuál es la fuerza de la asociación entre la exposición y el resultado?
- (b) ¿Qué precisión tiene la estimación del riesgo?

a) Previamente hemos analizado como medida de asociación al riesgo relativo (RR = incidencia expuestos/incidencia en no expuestos). Como recordarán la incidencia de un evento mide la proporción de nuevos casos de enfermedad o daño en un período determinado, utilizando un diseño longitudinal para su registro. En esta oportunidad el ejemplo que analizaremos es un diseño de tipo caso-control en donde la estimación del RR no es aplicable, ya que la proporción de los individuos que presentan el evento o resultado es establecido por el investigador (no se puede hablar de incidencia) y la medición es transversal (se mide la proporción o porcentaje de enfermedad en un momento determinado), por lo tanto se utiliza un cociente de probabilidades (ratio of odds, OR).

En el artículo mencionado esta relación varía de acuerdo a la variable estudiada.

Odds Ratio (OR, razón de Momios): Se define como el cociente entre la probabilidad que un evento ocurra y la de que no ocurra.

Tabla de 2x2:

Para realizar la tabla de 2 x 2 es necesario expresar los datos de forma dicotomizada. Si los resultados son numéricos continuos o discretos (Ej. Peso en Kg, número de hijos, etc) u ordinales (Ej. Score de Tal; Estadío I,II, etc); se debe elegir un punto de corte para separar los expuestos de los no expuestos al factor de riesgo y los enfermos de los sanos.

Como ejemplo, realizaremos la tabla de 2 x 2 con la variable *introducción del gluten mientras dura la lactancia materna (LM)*, comparada a la introducción del gluten en lactantes que ya no reciben leche materna.

	CELÍACOS	SANOS
Gluten con LM	Expuestos enfermos (a) N = 46	Expuestos sanos (b) N = 79
Gluten sin LM	No expuestos enfermos (c) N = 408	No expuestos sanos (d) N = 334
	454	413

OR = expuestos enfermos x no expuestos sanos / no expuestos enfermos x expuestos sanos.

$$\text{OR} = 46 \times 334 / 408 \times 79 = 0,47.$$

La interpretación del OR es similar a la del RR y como vimos en otras oportunidades siempre está en relación a la unidad. Un OR = 1 indica que no hay asociación entre el factor de riesgo y el evento en estudio,

un OR > 1 indica una asociación positiva (mayor riesgo en los individuos expuestos) y un OR < 1 sugiere una asociación negativa o efecto protector.

En el ejemplo analizado, por cada 1 paciente que resultó celíaco en el grupo sin LM al momento de la introducción del gluten en la dieta, la enfermedad Celíaca se presentó en 0,47 pacientes en el grupo expuesto a la lactancia materna (LM), evidenciando un efecto protector.

Entonces si $1 - 0,47 = 0,53$, o en % $0,53 \times 100 = 53\%$. Otra manera de expresar los resultados sería decir que se observa una disminución del 53% del riesgo de desarrollar la enfermedad en los niños que introducen el gluten coincidiendo con la LM respecto a los niños que introducen el gluten sin estar todavía con LM.

b) Como comentamos en artículos anteriores para que las diferencias sean consideradas estadísticamente significativas, el valor de la p debe ser < a 0,05, lo que equivale a que el intervalo de confianza (IC) 95% no debe abarcar el valor de nulidad (uno). La variable familiaridad arroja una p < 0,0001 lo que significa que las diferencias no se debieron al azar. Si la muestra de pacientes hubiera sido mayor, las probabilidades de que las diferencias fueran producto del azar disminuirían, así como también se reduciría el valor de p. El valor de p debe interpretarse en el contexto del resto de los resultados obtenidos ya que, aún cuando las diferencias sean mínimas o irrelevantes, si la muestra es lo suficientemente grande la p será < a 0,05.

Los investigadores nos indican la zona (Intervalo de confianza), en la que es probable que la estimación sea precisamente la correcta, recordemos que los valores expresados por el investigador, son una suposición cercana al valor real que son calculados mediante una estrategia estadística. Un Intervalo de confianza del 95% indica que si se repite el trabajo de investigación 100 veces, sólo en 5 ocasiones el valor real se situará por fuera de este intervalo.

Continuando con la variable introducción del gluten mientras dura la lactancia materna (LM), de la tabla de 2 x 2 se logra un OR = 0,47 (IC 95% 0,32 – 0,72).

Podemos decir que el riesgo de padecer enfermedad celíaca en los individuos con introducción del gluten mientras dura la LM varía entre 0,32 a 1 (como máximo) y una relación 0,72 a 1 (como mínimo) comparado con los lactantes con introducción del gluten sin estar todavía con LM.

3. Utilidad de los resultados para la asistencia de mis pacientes (validez externa)

- a) ¿Son aplicables los resultados a mi práctica clínica?
- b) ¿Cuál es la magnitud del riesgo?
- c) ¿Debo intentar detener la exposición?

- a) Es fundamental evaluar si se pueden extrapolar los resultados del estudio a los pacientes que consultan en su práctica diaria. Para que usted pueda aplicar los resultados obtenidos en el estudio a los pacientes que le consultan diariamente deberá comparar las características raciales, etarias, o de comorbilidad de sus pacientes con respecto a la muestra descripta en el estudio y las diferencias clínicamente importantes en las exposiciones o factores de riesgo entre ambos.
- b) El OR no informa la frecuencia con la que se producen los efectos no deseados, sólo compara la frecuencia del efecto observado entre un grupo expuesto y otro no expuesto, por lo que de ninguna manera reemplaza el criterio clínico con respecto a la importancia del resultado. Recuerde que en los estudios de casos y controles, al no poder hablar de incidencia, no se puede calcular en forma directa el número necesario a dañar (NND), tendrá que calcularlo con una fórmula para convertir los OR a NND (o NNT).

$$NND (OR > 1) = \frac{[1 + (PEER \times (OR - 1))]}{[(1 - PEER) \times (PEER) \times (OR - 1)]}$$

$$NND (OR < 1) = \frac{[1 - (PEER \times (1 - OR))]}{[(1 - PEER) \times (PEER) \times (1 - OR)]}$$

Donde PEER es la "Tasa de eventos esperada en los pacientes" (del inglés "Patients expected event rate"), es decir, la tasa de eventos esperada en la población general; dato que se obtiene de la literatura médica o incluso en la introducción del propio artículo que estamos analizando. También hay links en internet donde se puede calcular:

<http://ktclearinghouse.ca/cebm/practise/ca/calculators/ortonnt>.

- c) Para poder interpretar los resultados como indicativos de efecto es importante tener en cuenta no sólo los valores descriptos, sino también el

diseño del estudio. No todos los diseños tienen el mismo nivel de evidencia ya que depende de la calidad metodológica del estudio. Las revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados tienen mayor nivel de evidencia que los diseños de cohorte o caso control. En los casos en que el diseño del estudio es débil, podría ser necesario un aumento de riesgo

muy superior ya que es más probable que las observaciones sutiles se deban a leves dificultades del diseño. Otra pregunta importante es cuál es la consecuencia de reducir o eliminar el agente nocivo, aunque la evidencia sea relativamente débil, la decisión es más sencilla cuando se dispone de una alternativa aceptable para evitar el riesgo.

¹ Levine M. et al. ¿Cómo utilizar un artículo sobre efectos nocivos? JAMA. 1994;271:1615-1619.

² Laupacis A. et al. ¿Cómo utilizar un estudio sobre pronóstico? JAMA. 1994;272:234-237.

³ González de Dios J, Buñuel Álvarez JC. Evaluación de artículos científicos sobre efectos perjudiciales de intervenciones y/o exposiciones. Evid Pediatr. 2007; 3: 54.

⁴ Registro español de enfermedad celíaca (REPAC). Estudio casos control de factores ambientales.

