

Educación médica

Factores de riesgo del síndrome urémico hemolítico

Dres. ANGELA S. DE GENTILE* y ALBERTO C. MANTEROLA**

ARCH ARG PEDIATR / 1998 / VOL. 96: 196

Uno de los objetivos de la Subcomisión de Epidemiología de la SAP —de reciente formación— es la difusión de criterios metodológicos de Epidemiología.

Aprovechando la oportunidad que brinda *Archivos Argentinos de Pediatría*, se están presentando trabajos que consisten en resumir estudios epidemiológicos realizados en nuestro país o en el extranjero, para analizar la metodología utilizada por los autores; el propósito no es juzgar el estudio sino tener en cuenta la forma de recolección de los datos, el tipo de investigación y el análisis utilizado en la misma. No se pretende aportar al conocimiento de un tema, sino analizar la forma con que se llega a las conclusiones.

El presente trabajo es uno de una serie que se presentará en otros números de *Archivos Argentinos de Pediatría*.

El trabajo que vamos a comentar fue presentado por nosotros en la Reunión de SLAIP (Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica) en 1984. Se trataba de un estudio de caso y control de niños con síndrome urémico hemolítico (SUH) realizado en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires. En el momento del estudio no se habían detectado todavía causas relacionadas con este síndrome; las teorías causales señalaban la posibilidad de tóxicos, virus, problemas inmunitarios.

Diseño del estudio

El estudio tenía como objetivos explorar algunos factores de riesgo que podrían estar relacionados con el síndrome urémico hemolítico. Se eligió un diseño de caso y control.

Se programó el análisis de factores ambientales, familiares y personales de todos los casos de síndrome urémico hemolítico que se internaron en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", durante un período de un año (entre el 1/6/83 y el 31/5/84). También se hicieron estudios serológicos para rotavirus y virus sincicial respiratorio al ingreso del paciente y entre 20 y 25 días después.

Se programó que por cada caso de SUH se

debería tomar un control que fuera del mismo grupo de edad (1-5 meses, 6-11 meses, 12-23 meses, 24 meses y más), del mismo sexo, que viviera en el mismo tipo de zona que el caso (zona urbana con servicios sanitarios, en zona urbana o suburbana sin servicios sanitarios o en zona rural) y que se internaran en el hospital lo más cercanamente posible en el tiempo y no más de 15 días antes a 15 días después de la internación del caso, por cualquier patología menos enfermedad renal.

A los controles se les registraron los mismos factores ambientales, familiares y personales que se tomaron a los casos y se les realizaron los mismos estudios serológicos.

Resultados obtenidos

En total se internaron en el hospital 82 niños con SUH. Todos los niños pudieron ser estudiados y en todos los casos se encontró un control que aceptó participar en el estudio.

No se encontraron diferencias entre los casos y los controles en los antecedentes familiares, ni personales. En los casos se encontró una diferencia significativamente mayor que en los controles de animales en la casa (especialmente pájaros). Veinte (24%) de los casos tenían pájaros en la vivienda contra ninguno de los controles.

Entre los casos se encontró conversión serológica para rotavirus en una proporción signifi-

* Subcomisión de Epidemiología de la Sociedad Argentina de Pediatría.

cativamente superior al hallado en los controles. No hubo diferencias en los anticuerpos contra el virus sincicial respiratorio.

En ese momento, el estudio quedó como uno de los tantos que en el mundo se hicieron para detectar las causas del SUH y sus hallazgos no pudieron ser interpretados; no tenemos conocimiento de que se hayan repetido en otros estudios resultados similares. Recién algunos años después se conoció la relación entre la enfermedad y la *Escherichia coli* O155.

Comentarios

El objetivo de este artículo es analizar, no tanto los resultados de un estudio, sino su metodología y cómo a través de ese análisis se pueden entender los mecanismos del pensamiento epidemiológico y advertir su utilidad para el "estudio de la distribución y los determinantes de la frecuencia de las enfermedades en el hombre". (Definición de Mac Mahon y Pugh de la Epidemiología).

¿Qué tipo de diseño se utilizó?

Dijimos que habíamos elegido para el estudio un diseño de caso y control. Este es uno de los diseños que la metodología epidemiológica nos ofrece para llegar a encontrar factores que se relacionen con una determinada patología. Los otros tipos de estudio son los denominados "de cohortes" y los "de población".

Podemos afirmar que dos fenómenos están relacionados cuando la presencia de uno de ellos está unida con diferencias estadísticamente significativas a la presencia del otro fenómeno. Ejemplos: el hábito de fumar está unido a la aparición más frecuente de cáncer de pulmón; la presencia de pájaros en la casa se demostró unida a un SUH. Para llegar a esas conclusiones se pueden utilizar los *tres diseños* presentados.

1. Estudio de cohortes:

Factor	Enfermedad		Total
	Sí	No	
Sí	a	b	a+b
No	c	d	c+d

Si tomamos un grupo de personas que tienen el factor que se está estudiando (a+b) y otro que no tiene ese factor (c+d), se trata de establecer si la enfermedad en las personas que tienen el factor aparece en forma más frecuente que en las personas

sin el factor. Es decir, lo que se compara es $a/a+b$ con $c/c+d$. Esta comparación se analiza mediante pruebas estadísticas y se utiliza el denominado *riesgo relativo (RR)*, para llegar a establecer relaciones válidas. Sobre los estudios de cohortes y la forma de analizarlos volveremos en otros artículos de esta sección de Epidemiología.

2. Estudio de caso y control:

Factor	Enfermedad	
	Sí	No
Sí	a	b
No	c	d
Total	a+c	b+d

En los estudios de caso y control, lo que se analiza es el grupo de personas que padece una determinada enfermedad y se observa si tienen el factor que se busca como posiblemente relacionado. Al mismo tiempo se estudia un grupo control que no tiene esa enfermedad y también se busca el factor. Lo que se compara entonces es la frecuencia del factor entre los que padecen la enfermedad y entre quienes no la padecen ($a/a+c$ y $b/b+d$). Para la forma de análisis de esta comparación nos extenderemos más adelante.

3. Estudios de población

Tienen un diseño igual a los de cohortes. La única diferencia es que el o los factores y la enfermedad se toman al mismo tiempo (es una especie de censo); también se aplica este diseño en pesquisas de enfermedades en la población. Sobre este tema volveremos en otros artículos de esta sección.

¿Para qué situaciones se utiliza un diseño de caso y control?

Comúnmente se utiliza cuando una hipótesis específica quiere ser estudiada. Ejemplo: malformaciones congénitas con infección rubeólica en el embarazo. Pero también, en ausencia de hipótesis específicas, los estudios de caso y control pueden ser utilizados para analizar gran cantidad de circunstancias que puedan afectar a enfermos y no enfermos de una determinada patología y observar si alguna de esas circunstancias está relacionada con la enfermedad. Ejemplo: nuestro estudio del síndrome urémico hemolítico, para el que no teníamos hipótesis específicas.

En general, estos estudios son de más bajo costo que los de cohortes, aunque como veremos más adelante, sus conclusiones no tienen la misma justeza. Cuando se trata de patologías muy frecuentes es posible optar entre los dos tipos de diseño; pero si se trata de una enfermedad poco frecuente en la población, un estudio de cohortes exigiría el seguimiento durante mucho tiempo de un número muy grande de individuos, para poder encontrar diferencias significativas entre los enfermos con determinado factor y los enfermos sin él; para esta circunstancia, el diseño de caso y control es el único posible.

Cómo se desarrolla un estudio de caso y control

1. Selección de los casos

La selección de los casos es lo primero que hay que tener en cuenta cuando se hace un estudio de caso y control. Los criterios de diagnóstico tienen que ser respetados estrictamente; debe definirse qué enfermos se van a incluir; por ejemplo: si se van a tomar pacientes con variables de la enfermedad o aquéllos que presentan otras patologías agregadas o que tengan determinada edad.

Otro elemento a tener en cuenta al seleccionar los casos es si se pueden obtener los datos que se requieren para el estudio. Por ejemplo, si en los registros médicos del SUH hubieran figurado todos los antecedentes ambientales, familiares y personales que se querían evaluar en nuestro estudio, podríamos haber realizado un estudio retrospectivo de todos los casos de SUH que teníamos registrados en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", a cada caso aparearle un control (enseguida veremos qué es aparear) del que también tuviéramos los antecedentes útiles y hacer una comparación retrospectiva basada en los registros médicos.

Rápidamente advertimos que esto no sería posible ya que, al estudiar algunas historias de SUH, no encontramos los antecedentes que buscábamos.

Nos decidimos, por lo tanto, por un estudio en el que los casos se fueran tomando a medida que los pacientes con SUH se fueran internando en el hospital a lo largo de un año y a cada uno de ellos le apareamos un control.

Es importante advertir la posibilidad de que un estudio de caso y control sea realizado de esta manera ya que antiguamente se consideraba que todos los estudios con este diseño eran retrospectivos. Lo que sucede es que se parte de los pacientes con determinada patología y sus controles y se

va hacia atrás para considerar los factores que pudieran relacionarse con la enfermedad. Para evitar esta confusión, en esta sección de Epidemiología no hablaremos de estudios retrospectivos y prospectivos.

Fuente de los casos: los casos para un estudio de caso y control pueden ser tomados de una institución o grupo de instituciones o también de un registro zonal o provincial de enfermedades que incluya la que se quiere estudiar. En general, son más precisos los que toman los registros de las instituciones, porque es posible controlar mejor el subdiagnóstico y el subregistro, tanto si se estudian las historias clínicas como si se siguen los casos que se van internando.

Incidencia o prevalencia: si lo que se quiere estudiar es una enfermedad aguda, los casos que se toman son los nuevos diagnósticos (serían los *casos incidentes*), pero si lo que se quiere estudiar es una enfermedad crónica se podría elegir tomar solamente los nuevos diagnósticos o todos los que una institución atiende en un período, hayan sido diagnosticados en ese tiempo o anteriormente (*casos prevalentes*). Sobre esta última posibilidad volveremos en otro trabajo de esta sección de Epidemiología. El estudio del SUH tomó los casos en el momento de su diagnóstico, por lo que lo único que se tuvo en cuenta fue el criterio de diagnóstico de la enfermedad.

2. Selección de los controles

En general, para poder establecer diferencias entre la proporción de existencia de factores entre los casos y los controles, por cada caso se toman uno o más controles (en general no más de cuatro). Esto depende de las posibilidades que se tengan en la institución donde se hace el estudio y de la precisión con la que se hace la selección. La condición central para que un individuo se pueda incorporar como control es que no padezca la enfermedad que estamos estudiando.

Hay varios criterios a tener en cuenta en el momento de seleccionar controles para un estudio de caso y control:

- La información sobre los factores a estudiar debe poder ser obtenida de una manera similar a la de los casos. Diferencias en las tasas de respuestas o de la obtención de los datos entre los casos y los controles pueden afectar muy seriamente la comparación entre un grupo y otro.
- Se debe tratar de controlar variables con-

fundidoras. La que siempre es importante es la edad. Es evidente que a distintas edades surgen factores que podrían aparecer como diferentes y que no se relacionan con el hecho de padecer determinada enfermedad o no. Si el número de casos a estudiar es grande, se puede dejar la variable edad para que se distribuya por azar o, eventualmente, al obtener los resultados hacer ajustes estadísticos; pero si los casos son pocos, no se puede confiar en el azar y conviene elegir por cada caso un control que tenga una edad similar, dentro de los límites que se establezcan.

Otro tanto debería hacerse con otros factores que podrían *ser confundidores*. En nuestro estudio, los controles debían ser del mismo grupo de edad, del mismo sexo y vivir en una zona similar. Además, como queríamos estudiar la posibilidad de infecciones (que podían ser distintas según épocas del año) establecimos que los controles debían ser pacientes internados con cualquier patología no renal dentro del mes (15 días antes y 15 días después) de la internación del paciente.

Esto trajo bastantes complicaciones para encontrar el control adecuado, pero con un hospital grande como el "Dr. Ricardo Gutiérrez" se consiguió en todos los casos. En otras circunstancias esta situación puede cambiar.

Este método de establecer un control especial por cada caso es lo que se denomina *apareamiento de casos y controles* ("matching" en inglés).

Fuentes de los controles: esto depende de dónde se han extraído los casos. Si se tomaron casos hospitalarios, lo mejor es tomar también los controles en el mismo hospital, ya que seguramente tendrán similitudes que no es tan fácil lograr con pacientes en la comunidad o personas sanas. En el caso de estudios en una población, los controles pueden ser obtenidos por selección de viviendas cercanas a los casos. En algunos estudios se han utilizado los listados telefónicos de una comunidad o lista de socios de instituciones. Esto depende de la manera que se planea el estudio. Pero lo que hay

que tener siempre en cuenta son los dos criterios expuestos aquí: controlar las variables confundidoras y lograr que los casos y los controles tengan tasas similares de obtención de los datos.

3. Cálculos estadísticos

Una vez obtenidos los datos, se deben realizar los cálculos estadísticos para determinar qué factores están relacionados con la patología. En los estudios de caso y control se pueden hacer cálculos univariados mediante el estudio de los "odds ratios" o cálculos multivariados por regresión logística múltiple. Todo lo referente al análisis estadístico se verá en otro artículo de esta sección de Epidemiología.

Conclusiones

Analizando este trabajo desde la perspectiva del año en que lo escribimos, 1997, es evidente que los resultados, a pesar de haber seguido una metodología precisa, no representaban una verdad científica. Nosotros expusimos las conclusiones a la comunidad científica, con el objetivo de lograr que otros grupos comprobaran o refutaran nuestros resultados. Los estudios posteriores demostraron otras relaciones causales del SUH.

¿Qué pudo haber pasado? ¿Es posible que los niños con infección por *E. coli* O155 pudieran haber tenido al mismo tiempo una infección por rotavirus en una proporción mayor que los controles? No puede afirmarse pero es una posibilidad. ¿Podría ser que los pájaros, en nuestro grupo de SUH fueran portadores de la *E. coli* O 155? Nunca se estudió esta posibilidad y no parece muy factible a la luz de los conocimientos actuales de la epidemiología del SUH.

El error evidente del estudio fue no tener en cuenta otros factores infecciosos posibles, aunque esto es simple de afirmar ahora pero muy difícil de entrever en 1983. Este tipo de errores se repite a diario en la investigación médica y el avance científico consiste en comprobar o refutar hipótesis, sobre el avance de los conocimientos y de las técnicas para llegar a él. ■