

Studiile caz-martor

Studiile caz-martor (engl. *case-control*) sunt pe treapta următoare a scărilor ierarhiei dovezii, sub cele de cohortă.

În aceste studii se pornește de la strângerea cazurilor, care sunt pacienți care au suferit efectul, și care se compară în privința factorilor de risc cu martori care sunt indivizi ce nu au suferit efectul de interes. De exemplu, vrem să vedem dacă diabetul este factor de risc pentru infarctul acut de miocard; pentru aceasta trebuie să găsim cazurile (indivizi cu infarct miocardic acut), și martorii (indivizi fără infarct miocardic acut), și să-i comparăm pe unii cu ceilalți în privința existenței diabetului: dacă diabetul este mai frecvent la cazuri decât la martori, este posibil ca acesta să fie factor de risc.

		EFFECT (BOALĂ)	
		DA	NU
Factor de risc	DA	a	b
	NU	c	d
		a+c	b+d
Direcția studiului		←	

Tabelul .6. Tabel de contingență 2 x 2 reprezentând un studiu caz-martor: (a+c) cazurile, comparate cu (b+d) martorii.

Luând datele din Tabelul .6, a+c sunt cazurile, iar b+d sunt martorii. În acest tip de studiu nu mai putem calcula **incidența = riscul** de apariție al efectului (bolii), pentru că știm foarte bine că **incidența = riscul** este numărul de cazuri noi apărute într-o populație într-un interval de timp, ori noi am ales niște indivizi care deja au boala și niște martori care nu o au, la care, uitându-ne înapoi în timp, încercăm să măsurăm expunerea la factorii de risc care ne interesează. Continuând exemplul de mai sus, nu putem calcula riscul de infarct miocardic la diabetici și nediabetici, pentru că noi am luat un grup care deja are infarct miocardic (cazurile), și unul care nu are și ne uităm înapoi în timp, la expunere (diabet), așadar demersul este invers celui natural (întâi expunerea, apoi boala), urmat de studiile de cohortă.

Pasul următor este să calculăm care sunt **cotele (odds)** diabetului zaharat (în acest caz factor de risc) la cazuri, respectiv la martori (așadar, cotele factorului de risc la bolnavi și la sănătoși, pe când în studiile de cohortă comparăm cotele bolii la expuși și la neexpuși), iar acestea sunt: cota diabetului la cei cu infarct miocardic este a/c, iar cota diabetului la cei fără infarct miocardic este b/d, iar de aici **raportul cotelor (odds ratio)** este:

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc} \quad (4),$$

rezultatul final fiind, după cum se vede, identic celui de la studiile de cohortă (formula 3).

		INFARCT MIOCARDIC ACUT	
		DA	NU
Diabet zaharat noninsulinodependent	DA	20	40
	NU	80	360
		100	400
Direcția studiului		←	

Tabelul .7. Tabel de contingență 2 x 2 reprezentând un studiu caz-martor prin care vrem să dovedim asocierea dintre diabetul zaharat și infarctul miocardic acut.

În studiul exemplificat în Tabelul .7, au fost incluși toți pacienții cu infarct miocardic acut (100) internați într-o unitate coronariană a unui spital din bucurești pe parcursul a 6 luni (cazurile), pentru care au fost găsiți 400 de martori, luați prin tragere la sorți de pe listele de votanți din sectorul în care se află spitalul. Din cele 100 de cazuri, 20 au avut diabet, iar dintre cei 400 de martori, 40 au avut diabet. Cota diabetului printre cazuri a fost $20/80=0,25$, iar cota diabetului printre martori a fost $40/360=0,111$, raportul cotelor fiind $OR= 0,250/0,111=2,52$. Cum OR estimează riscul relativ (RR), pe care în studiile caz-martor nu avem cum să-l calculăm, putem spune că pacienții cu infarct miocardic au un risc de 2,52 de ori mai mare să aibă diabet, decât pacienții fără infarct miocardic, iar transpus în relația cauză-efect pe care o studiam noi, că pacienții cu diabet au un risc de 2,5 ori mai mare să facă infarct decât pacienții fără diabet. În realitate, după cum am văzut câteva pagini mai sus, riscul relativ pe care l-am fi obținut dintr-un studiu de cohortă ar fi fost mai mic, deoarece OR supraestimează riscul relativ.

La fel ca toate studiile analitice, și studiile caz-martor încearcă să dovedească existența unei asociații epidemiologice și verifică ipoteze epidemiologice formulate în urma unor studii epidemiologice inferioare în piramida medicinei bazate pe dovezi (care sunt, de obicei, cazurile și seriile de cazuri). De altfel, studiile caz-martor sunt cele mai valide la care se ajunge, de obicei, în studiul bolilor rare, deoarece este imposibil ca pentru aceste boli să fie efectuat un studiu de cohortă (închipuiți-vă câți pacienți expuși și neexpuși la un ipotetic factor de risc ar trebui să includem, și apoi să urmărim, pentru ca la sfârșit să nu apară... nici o sclerodermie! De altfel, și pentru bolile mai frecvente este nevoie de eșantioane de mii de indivizi). Așadar, acest tip de studii reprezintă singura modalitate de a identifica factorii de risc pentru bolile rare.

Studiile caz-martor sunt asemănătoare studiilor transversale – evaluăm, la fiecare individ, expunerea și efectul, după care calculăm *odds ratio*. Modul în care le măsurăm pe amândouă este cam același la ambele tipuri de studii, diferența constă în includerea participanților: dacă studiile transversale se fac pe un eșantion mare, reprezentativ pentru populație, fără să știm nimic despre expunere sau efect în momentul includerii – le măsurăm pe amândouă după - în studiile caz-martor includerea se face pe baza prezenței bolii și se caută apoi martori fără boală. O altă diferență constă în faptul că în studiile transversale vom avea cazuri de boală prevalente (pacienți care au fost diagnosticați de mai mult timp cu boala), și vor fi suprareprezentate bolile cu evoluție îndelungată și subreprezentate cele cu evoluție scurtă, pe când în studiile caz-martor este de preferat să includem cazuri incidente (atunci când pacientul a făcut boala sau, acolo unde debutul este insidios, atunci când ea a fost diagnosticată). În plus, la fel ca și studiile de cohortă, cele transversale nu sunt eficiente pentru bolile rare, pe când cele caz-martor pentru aceasta sunt folosite.

Selecția cazurilor

Cazurile pot fi selectate din multe surse, inclusiv pacienți din spital, ambulatoriu sau, dacă există, din registrele cu pacienții având anumite boli. Atunci când sunt selectate dintr-un singur spital, însă, este posibil ca factorii de risc identificați să fie specifici acelui spital, iar când spitalul este și de îngrijire terțiară, unde ajung cazuri selecționate, de obicei mai grave, din nou factorii de risc vor fi specifici pentru acest tip de pacienți, și este posibil ca rezultatele să nu fie generalizabile la toți pacienții care au boala. În concluzie, dacă luăm cazurile din spital, ar fi bine să le luăm din mai multe spitale teritoriale. De oriunde le-am lua, trebuie să specificăm criteriile de eligibilitate.

O altă întrebare este dacă luăm cazuri prevalente (care au boala de un timp), sau incidente (nou diagnosticate). Este mai ușor să luăm prevalente, mai ales în cazul bolilor rare, unde pentru a găsi incidente trebuie să așteptăm destul de mult. Dacă există registre cu pacienții suferind de boala respectivă, avem acces instantaneu la un număr mare de cazuri. Din punctul de vedere al validității, însă, este indicat să luăm cazuri incidente, pentru a reduce

suprareprezentarea cazurilor cu evoluție de lungă durată (factorii de risc pe care-i găsim vor fi specifici pentru acest tip de cazuri, din studiu fiind aproape excluși pacienții care mor repede) și erorile sistematice de memorie (va fi o diferență sistematică între cazurile diagnosticate de mai mult timp, care s-au tot gândit și chiar au citit despre cauzele bolii lor, și martori, care nu s-au gândit de loc).

Chiar dacă luăm cazuri incidente (pacienți nou diagnosticați), vor fi excluși pacienții care au murit înainte de a fi pus diagnosticul (infarctele de miocard cele mai grave, de exemplu, nu apucă să ajungă la spital).

Selecția martorilor

Validitatea oricărui studiu caz-martor depinde de comparabilitatea dintre cazuri și martori, ambele grupuri trebuind să fie membri ai aceleiași populații de bază.

Cel mai corect ar fi să facem un studiu caz-martor în care atât cazurile, cât și martorii să provină dintr-o populație dată: problema este că pentru a recruta cazurile, ar trebui să le căutăm activ în acea populație (cel puțin pentru bolile care nu te aduc neapărat la medic, cum ar fi hepatita cronică) sau să le includem de la toți medicii la care acestea s-ar putea prezenta (toti ortopezii dintr-o regiune, de exemplu, dacă ne interesează fracturile de șold, sau toate unitățile coronariene intensive, dacă ne interesează infarctele de miocard). Aceste tipuri de studii chiar au, în titlul publicației finale, sintagma „*population-based case-control study*”.

Selecția martorilor se poate face în mai multe feluri. Ideal ar fi să selecționăm un eșantion tras la sorți al întregii populații din care provin cazurile (de exemplu, dacă infarctele miocardice provin din București și județul Ilfov, ar trebui să tragem la sorți martorii din aceeași zonă), însă în realitate rareori acest lucru este fezabil. Mai putem folosi listele cu colegii de școală/liceu ai cazurilor, sau listele firmelor de asigurari etc. Altă soluție este utilizarea vecinilor (pentru fiecare caz, selecționăm unul sau mai mulți vecini imediați, sau la câteva case/etaje/blocuri mai încolo). În loc de vecini se mai pot selecționa prieteni/rude/soțul-soția, doar că este posibil ca aceștia să fie expuși acelorași factori de risc ca și cazurile.

Dacă avem la dispoziție o cohortă constituită pentru un alt studiu, dar la care au fost urmărite aceleași efecte, putem să ne “cuibărim” un studio caz-martor în ea (*nested case-control study*), și vom fi siguri că martorii provin din populația generală, aceeași populație care a constituit cohorta. De exemplu studiul Framingham a cautat și evidențiat factorii de risc, deveniți acum tradiționali, pentru infarctul miocardic și accidentul cerebral vascular. Să presupunem că vrem să vedem dacă nu cumva anticorpii antifosfolipidici (despre care nu se vorbea când s-a făcut studiul Framingham) sunt, și ei, factori de risc pentru accidental vascular cerebral. Putem să luăm atunci toate accidentele cerebrale vasculare (sau un eșantion din ele, dacă sunt prea multe față de eșantionul necesar calculate de noi), ca și cazuri, iar dintre pacienții din cohortă care nu au suferit accident vascular cerebral, să tragem la sorți martorii. Cum cercetătorii care s-au ocupat de Framingham, au păstrat la congelator eprubete cu serul tuturor participanților, căutăm anticorpii antifosfolipidici atât la cazuri, cât și la martori, și stabilim dacă aceștia sunt asociați epidemiologic cu accidental vascular cerebral. Pentru a face un studio caz-martor cuibărit într-o cohortă trebuie, însă, să avem la dispoziție o...cohortă.

Selectarea martorilor dintre pacienții spitalizați pentru alte boli este mult mai facilă, numai că introduce cele mai multe erori sistematice, deoarece pacienții sunt diferiți de membrii populației generale. De exemplu, ne interesează să vedem dacă fumatul este factor de risc pentru cancerul pulmonar: pacienții cu cancer pulmonar sunt cazurile, iar cei internați în secția de pneumologie pentru alte boli sunt martorii. Majoritatea acestor din urmă, însă, vor fi probabil pacienți cu BPOC acutizat, boală care are ca factor de risc tot fumatul, și atunci din comparație va rezulta o relație mult mai slabă, dacă nu inexistentă, între fumat și cancerul pulmonar, cu *odds ratio* apropiat de 1.

Dacă nu putem face un studiu în care cazurile, sau măcar martorii să provină din populația generală, atunci putem să-malegem mai multe grupuri martor (alți pacienți din spital, vecini,

soț/soție) și să le comparăm pe fiecare cu cazurile în privința factorilor de risc. Dacă *odds ratio* se menține relativ constant în toate comparațiile, avem motive să credem că într-adevăr, respectivul factor este un factor de risc.

Studiile caz-martor: avantaje și dezavantaje

Avantaje

- Relativ rapide și ieftine (comparați cu un studiu de cohortă!!...)
- Potrivite în studiul bolilor cu perioadă de latență lungă, pentru care un studiu de cohortă ar trebui să dureze zeci de ani.
- Optime pentru studiul bolilor rare, pentru care nu putem face studii de cohortă și nici măcar transversale, deoarece ar necesita eșantioane imense, practic imposibil de atins.
- Poate evalua concomitent factori de risc multipli pentru o singură boală.

Dezavantaje

- Ineficiente pentru studiul expunerilor rare.
- Nu se pot calcula direct riscurile, care sunt incidențe. Riscul relativ îl estimăm cu *odds ratio*, care supraestimează riscul relativ (supraestimarea este direct proporțională cu prevalența bolii).
- Relația temporală dintre expunere și boală poate fi greu de stabilit.
- În comparație cu alte tipuri de studii, este cel mai susceptibil la erori sistematice (în special cele de memorie și de selecție).

Studiile caz-martor sunt, prin design, retrospective: pacienții sunt incluși în studiu după ce au suferit efectul de interes (cazurile), iar martorii nu suferă nici un efect, și ne uităm în urmă, pentru a vedea în ce măsură au fost expuse cele două grupuri.

După alți autori (și pentru a complica puțin lucrurile), studiile caz-martor sunt prospective dacă includem cazurile în studiul nostru pe măsură ce ele suferă efectul, și nu luăm din trecut cazuri care au suferit efectul (din registre, baze de date, foi de observație).