

LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE CASOS Y TESTIGOS SOBRE CÁNCER EN PAÍSES EN DESARROLLO¹

Louise A. Brinton,² Rolando Herrero,^{2,3}
María Brenes,⁴ Patricia Montalván,⁵
María Elena de la Guardia,⁴ Angélica Ávila,⁶
Irma Lucía Domínguez,⁷ Erich Basurto⁸
y William C. Reeves⁹

Los problemas que plantean los estudios epidemiológicos sobre cáncer en los países en desarrollo con frecuencia son de carácter único. En este artículo se relata la experiencia de los autores al llevar a cabo un estudio de casos y testigos sobre carcinoma invasor de cuello uterino en cuatro países latinoamericanos (Colombia, Costa Rica, México y Panamá).

El estudio incluyó la selección, la realización de entrevistas y la obtención de muestras biológicas de 759 pacientes con carcinoma invasor de cuello uterino, 1 467 mujeres que sirvieron como testigos apareados y 689 compañeros sexuales de las mujeres monógamas incluidas en el estudio. Se describen en términos generales la planificación y los métodos usados en la selección, en la realización de encuestas y en la obtención de datos completos, en lo posible exentos de sesgos. También se señalan algunas de las principales ventajas y desventajas de la investigación epidemiológica en zonas en desarrollo similares a las de este estudio.

Efectuar con éxito estudios epidemiológicos es siempre difícil, en especial en los países en desarrollo donde se pueden encontrar problemas singulares. No fue una excepción nuestra experiencia en un estudio de

casos y testigos cuyos resultados se publicaron recientemente (1), y en el que se investigó el carcinoma invasor de cuello uterino en cuatro países latinoamericanos de alto riesgo.

¹ La idea de efectuar este estudio surgió de un grupo de trabajo reunido en Panamá en julio de 1983, bajo el auspicio de la Organización Panamericana de la Salud. El estudio fue financiado en parte por el contrato N01-CP-41026 y la subvención R01-CA-42042 del Instituto Nacional de Cáncer, Institutos Nacionales de Salud, Estados Unidos de América, y por una subvención del Instituto Nacional de Cáncer del Canadá. La versión en inglés se publica en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 25, No. 1, 1991, con el título "Considerations for conducting epidemiologic case-control studies of cancer in developing countries".

² Instituto Nacional de Cáncer, División de Epidemiología Ambiental. Dirección postal: Environmental Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Executive Plaza North, Room 443, Bethesda, Maryland 20892, Estados Unidos de América.

³ Unidad Nacional de Cancerología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

⁴ Laboratorio Conmemorativo Gorgas, Panamá, República de Panamá.

⁵ Westat Inc., Rockville, Maryland, EUA.

⁶ Anteriormente en la Unidad Nacional de Cancerología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

⁷ Instituto Nacional de Cancerología, División de Epidemiología, Bogotá, Colombia.

⁸ Hospital Nacional de Oncología, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF, México.

⁹ Centros para el Control de Enfermedades, División de Exantemas Viricos y Herpesvirus, Atlanta, Georgia, EUA.

El estudio incluyó diversas actividades, como la recopilación de información personal detallada proporcionada por enfermas y testigos (2, 3), la obtención de información adicional de los compañeros sexuales de las mujeres monógamas (para determinar la relación del riesgo de neoplasia con las características del compañero sexual (4), y la recolección de muestras biológicas (sangre, frotis cervicales e hisopados del pene) para evaluar diversos parámetros específicos, entre ellos la infección genital por virus del papiloma humano (VPH) (5).

Durante nuestra investigación detectamos una serie de situaciones específicas de los países en desarrollo o de las circunstancias particulares existentes en los países estudiados, que son diferentes de las condiciones culturales, socioeconómicas y educacionales habituales en los países desarrollados. Este artículo es una revisión crítica de esas situaciones y de los métodos empleados para responder a ellas. Parte de esta información podría resultar útil a quienes intentan realizar estudios similares tanto en el hemisferio occidental como en otros países del mundo en desarrollo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de los sitios de estudio

Al seleccionar las zonas de estudio para esta investigación multicéntrica, los elementos esenciales fueron la existencia de colaboradores interesados, con instalaciones adecuadas para la investigación, y de una población suficientemente grande de pacientes con carcinoma invasor de cuello uterino. Además, todas las zonas que se abarcaran en un determinado país debían estar localizadas a una distancia razonable del centro coordinador escogido para el estudio.

El grado de organización de los sistemas de salud pública y la reducida extensión geográfica y población de Costa Rica y Panamá permitieron incluir en el estudio al conjunto de la población de esos países. En Colombia y México, cuyos territorios y poblaciones son relativamente grandes, el estudio se limitó a las capitales del país. El número de sitios escogidos y la duración de la selección de los casos (18 meses) fueron determinados por la incidencia del carcinoma invasor del cuello uterino en las zonas estudiadas y por la cantidad de sujetos necesarios para comprobar hipótesis específicas, teniendo en cuenta la prevalencia previsible de las diferentes exposiciones en las poblaciones involucradas.

Casos

Como el estudio se concentró en el carcinoma invasor de cuello de útero, que se diagnostica fácilmente y requiere tratamiento especializado, pudimos obtener datos precisos de casos en hospitales de atención terciaria. Se obtuvo información en los siguientes hospitales: 1) el Instituto Oncológico Nacional de Panamá, centro de referencia para al menos 90% de todos los casos de carcinoma de cuello uterino diagnosticados en Panamá (6); 2) los tres principales centros de referencia del Seguro Social en San José, Costa Rica, a los cuales se remiten 80% de las pacientes con carcinoma cervicouterino de todo el país (7); 3) el centro oncológico del Ministerio de Salud en Bogotá, que trata a la mayoría de las enfermas con esa neoplasia pertenecientes a las clases baja y media baja de la ciudad; y 4) el Hospital Nacional de Oncología del Seguro Social en la ciudad de México, que proporciona atención a la mayoría de los trabajadores asalariados de esa zona.

Para identificar los casos, solicitamos a los médicos de las clínicas y salas ginecológicas y oncológicas que notificaran al personal del estudio todo caso de carcinoma invasor de cuello uterino diagnosticado recientemente. El personal del estudio revisó también diariamente los registros de ingreso

en todos los hospitales incluidos. Este sistema de detección rápida de casos era esencial porque se requerían muestras biológicas tomadas antes de la iniciación del tratamiento. Para evaluar si había sido completa la detección de casos, investigamos en los departamentos de patología las biopsias pertinentes y revisamos los registros mensuales de casos de tumores.

Este sistema de monitoreo parece que permitió detectar todos los casos con bastante garantía. Pero los centros de Bogotá y de la ciudad de México recibían muchas pacientes enviadas desde zonas distantes. Además, en estas dos zonas metropolitanas existe una inmigración intensa procedente de zonas rurales. Con el fin de anular los sesgos provocados por la remisión de casos y la residencia geográfica, restringimos la selección de pacientes a las mujeres que habían residido en la capital por los menos durante seis meses. En la ciudad de México, limitamos aun más los casos a las mujeres que residían en la zona conocida como "Delegación 5", cercana al Hospital de Oncología, ya que las más de 1 200 residentes de la ciudad de México a quienes se diagnostica cada año carcinoma invasor de cuello uterino superaban con mucho la capacidad prevista en nuestro estudio. Sin embargo, a pesar de estas restricciones en cuanto a los sujetos del estudio, nos fue difícil definir la población de la cual provenían los casos, circunstancia que hizo difícil la identificación de testigos que pudieran aparearse adecuadamente con los casos.

Testigos

Se incluyó en el estudio a testigos hospitalizadas y de la comunidad. Si bien hubiera sido conveniente contar con testigos de la comunidad en todas las zonas, no era fácil identificar muestras aleatorias de las poblaciones de Bogotá y la ciudad de México de las que provenían los casos. En consecuencia, como solución de compromiso seleccionamos a dos testigos hospitalizadas por cada caso elegible en esas dos ciudades, y a una testigo hospitalizada y otra de la comunidad por cada caso elegible en Panamá y Costa Rica.

La comparación entre las testigos hospitalizadas y las de la comunidad en estos últimos países permitió evaluar si el empleo de testigos hospitalizadas podía provocar algunos sesgos.

Como los casos se seleccionaron en centros de referencia para pacientes oncológicos, la determinación de los hospitales de los que se seleccionaría a las testigos representativas de las poblaciones de los casos no fue fácil. Fue preciso definir las modalidades de prestación de atención de salud en cada zona. En Bogotá y la ciudad de México tratamos de conocer la naturaleza de la población de los casos señalando en mapas los lugares de residencia y estableciendo dónde buscaría cada paciente atención médica primaria para trastornos no oncológicos. El resultado de este análisis fue que en Bogotá seleccionamos a las testigos de forma rotativa aleatoria en ocho hospitales con distintas ubicaciones, mientras que en la ciudad de México escogimos a las testigos en dos hospitales vecinos del Seguro Social.

En Costa Rica, inicialmente intentamos seleccionar a las testigos hospitalizadas en hospitales de la capital. No obstante, después de examinar las zonas de residencia de los casos decidimos que era necesario escoger a las testigos hospitalizadas en los hospitales generales regionales de los cuales se habían enviado los casos (o en los que hubieran sido internadas las enfermas para el tratamiento no especializado de trastornos no oncológicos). Esto exigió realizar viajes frecuentes a esos hospitales regionales, muchos de los cuales estaban situados a cierta distancia de la capital. Se siguió el mismo procedimiento en Panamá.

Para obtener un grupo de testigos representativas de la población en la cual se originaron los casos, lo que nos permitiría evaluar una serie de hipótesis de interés, definimos a las pacientes con determinados diagnósticos como inelégibles para ser inclui-

CUADRO 1. Diagnósticos (códigos de la CIE-9^a) que determinaron la exclusión de posibles testigos en el estudio sobre el carcinoma cervicouterino en América Latina

140-239	Tumores
240-279	Enfermedades de las glándulas endocrinas, de la nutrición, del metabolismo y trastornos de la inmunidad
290-319	Trastornos mentales
401-414	Hipertensión y cardiopatía isquémica del corazón
490-496	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
610-611	Trastornos de la mama
614-616	Enfermedades inflamatorias pelvianas
617-629	Otros trastornos del aparato genital femenino
630-676	Complicaciones del embarazo, el parto y el puerperio

^a Organización Mundial de la Salud, *Clasificación Internacional de Enfermedades (Novena revisión)*, Ginebra, 1978.

das como testigos (el cuadro 1 muestra los trastornos determinantes de exclusión). En particular, como estábamos interesados en evaluar la relación entre tabaquismo y empleo de anticonceptivos orales y riesgos de carcinoma cervicouterino, eliminamos a las pacientes hospitalizadas con enfermedades afines, incluidos ciertos trastornos cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos ováricos, de trompa de Falopio, parametrio, útero u otros órganos genitales femeninos. Como recomiendan Lubin y sus colaboradores (8), descartamos solo a las mujeres específicamente hospitalizadas para el tratamiento de esas enfermedades y no a las que simplemente tenían antecedentes de las mismas. Asimismo, dada la posibilidad de factores etiológicos comunes a los de carcinoma de cuello uterino, se excluyeron del grupo testigo las mujeres internadas por complicaciones del embarazo, del parto o del puerperio. De todos modos se habían eliminado ciertas neoplasias por su relación con exposiciones de interés (por ejemplo, al tabaco), pero decidimos descartar todos los cánceres por la posibilidad de que resultaran afectadas las mediciones serológicas de micronutrientes. Por último, excluimos a las mujeres hospitalizadas por trastornos mentales por la imposibilidad de confiar en la exactitud de la información que proporcio-

narían en las entrevistas. El cuadro 2 muestra la distribución de los diagnósticos de las testigos hospitalizadas incluidas en el estudio.

Con el fin de garantizar la selección completamente al azar de las testigos hospitalizadas, dimos instrucciones muy específicas a los entrevistadores para que no decidieran selectivamente a cuáles pacientes era mejor abordar para el estudio. En todas las zonas usamos esquemas específicos para la selección de las testigos. Por ejemplo, cuando se visitaron los hospitales de referencia en Panamá, según un procedimiento establecido previamente se recorrieron las distintas salas y se clasificó por edad a todas las mujeres elegibles. Una vez que se inscribió a todas en las listas, se usó una tabla de números aleatorios para seleccionar, entre todas las que tenían edades apropiadas, las que se incluirían en el estudio.

En Panamá y Costa Rica existían condiciones casi ideales para seleccionar a las testigos de la comunidad. Ambos países efectúan censos periódicamente. La información reunida durante el censo, que se conserva en computadoras, incluye el nombre, el domicilio, el sexo y la edad de cada persona. Nuestro propósito fue tener en cuenta patrones de referencia a centros hospitalarios sin seleccionar testigos tan similares a los casos que no permitieran distinguir efectos. Por consiguiente, identificamos el distrito o circunscripción de residencia del caso y luego seleccionamos al azar un "sector censal" (una zona que contiene normalmente de 40 a 75 unidades familiares). Luego usamos listas de

CUADRO 2. Diagnósticos de las testigos hospitalizadas incluidas en el estudio sobre carcinoma cervicouterino

Categoría diagnóstica (diagnóstico más frecuente)	Códigos de la CIE-9 ^a	Sujetos	
		No.	%
Enfermedades digestivas (hernia abdominal)	520-579	227	21
Traumatismos y envenenamientos (fractura de la extremidad inferior)	800-999	158	14
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos (catarata)	320-389	154	14
Enfermedades del aparato circulatorio (varices) ^b	390-459	116	11
Enfermedades osteomusculares y del tejido conjuntivo (trastornos de la columna)	710-739	99	9
Enfermedades del aparato respiratorio (neumonía neumocócica) ^c	460-519	81	7
Enfermedades infecciosas y parasitarias (gastroenteritis)	001-139	60	5
Enfermedades de la piel y del tejido celular subcutáneo (dermatitis por contacto)	680-709	53	5
Enfermedades del aparato genitourinario (cálculos renales)	580-608	52	5
Signos, síntomas y trastornos mal definidos (síntomas abdominales o pelvianos)	780-799	40	4
Factores que influyen en el estado de salud y en el contacto con los servicios de salud (examen médico general)	Código V	20	2
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos (anemia, no especificada)	280-289	18	2
Anomalías congénitas (anomalías osteomusculares)	740-759	11	1
Otra o desconocida		4	0
Total		1 093	100

^a Organización Mundial de la Salud, *Clasificación Internacional de Enfermedades (Novena revisión)*, Ginebra, 1978

^b Excluyendo las categorías 401-414 de la CIE-9, es decir hipertensión y cardiopatías isquémicas

^c Excluyendo las categorías 490-496 de la CIE-9, es decir, bronquitis, enfisema, asma, bronquiectasia, alveolitis alérgica extrínseca y obstrucción de la vía aérea no clasificada

computadora para seleccionar a una testigo apropiada apareada por edad, y elaboramos una lista de testigos adicionales por si era necesaria alguna sustitución.

Se sustituyó a la testigo seleccionada cuando se descubrió algún error en la información acerca de su edad o lugar de residencia o cuando se comprobó que había sido sometida a una histerectomía y, por lo tanto, no estaba incluida en la población expuesta al riesgo de sufrir carcinoma cervicouterino. (Inicialmente aplicamos un breve cuestionario de selección a las testigos hospitalizadas y de la comunidad con el fin de determinar su elegibilidad para el estudio.) La mayor tasa de histerectomías previas se encontró en Panamá, donde fue preciso reemplazar alrededor de 40% de las testigos seleccionadas inicialmente por otras escogidas al azar.

También tomamos un frotis para la prueba de Papanicolaou de todas las testigos elegibles con el propósito de asegurar que estaban exentas de carcinoma de cuello uterino. Estos frotis se obtuvieron en el hospital, en las clínicas regionales o en el hogar de la testigo. Un patólogo de Panamá efectuó el examen de los frotis y se informaron los resultados a las zonas del estudio. Cuando se detectaron anomalías graves, se envió a las mujeres a sus respectivos ginecólogos para el tratamiento. Las mujeres con carcinoma cervicouterino *in situ* o invasor fueron sustituidas por otras testigos elegibles, y aquellas en

las que se halló un carcinoma invasor fueron incluidas como casos adicionales, para los cuales se seleccionaron los testigos apropiados. No se reemplazó a los testigos que rehusaron participar.

Compañeros sexuales de las mujeres casos y testigos

Se incluyeron en el estudio los compañeros sexuales de todas las mujeres participantes que habían tenido un solo compañero, independientemente de que en ese momento viviera o no con la mujer. En el caso de las pacientes con carcinoma y las testigos hospitalizadas, intentamos establecer contacto con sus esposos, entrevistarlos y examinarlos en el momento del ingreso de la mujer al hospital. Cuando no fue posible lograrlo, se enviaron mensajes con las esposas o por correo con el fin de citarlos a los hospitales o clínicas regionales pertinentes. Cuando no se encontró a los compañeros en esta forma, fue necesario visitarlos en sus hogares o lugares de trabajo, a menudo por la noche o varias veces. Muchos de los hombres ya no vivían con las mujeres estudiadas y algunos tenían otras esposas y familias, circunstancia que requería cierto tacto al abordarlos.

Entrevistas

Las entrevistas, cuya duración media fue de 60 minutos con las mujeres y de 25 minutos con sus compañeros, incluyeron varias preguntas delicadas sobre comportamiento sexual y otras cuestiones. Para obtener información fiable se adoptaron varias medidas importantes. En primer lugar, se realizaron las entrevistas estrictamente en privado y no se permitieron interrupciones. En segundo, los entrevistadores subrayaron que la información que se obtuviera sería

considerada confidencial. Por último, el entrevistador abordó a los entrevistados en forma respetuosa y cordial.

Estudios de laboratorio

Además de las entrevistas, el estudio incluyó la recolección de muestras de sangre y de especímenes para determinar la presencia de virus del papiloma humano (mediante el examen de hisopados de cuello uterino en mujeres y del surco coronal del glande y de la uretra en varones). La obtención de material biológico apropiado planteaba algunas dificultades. Para facilitar la recolección, elaboramos etiquetas correspondientes a cada una de las muestras necesarias de tal forma que el personal que trabajaba sobre el terreno tuviera un recordatorio de las muestras que había de tomar. Este personal era responsable de recoger, preparar, almacenar y enviar las muestras, procedimientos que comúnmente entrañaron importantes dificultades logísticas, en especial durante el trabajo en las zonas más rurales.

Los entrevistadores llevaban consigo refrigeradores portátiles con hielo "húmedo" (H₂O) con el propósito de asegurar que el material permaneciera frío después de la recolección. Además, como el protocolo del estudio exigía centrifugar la sangre en las 24 horas posteriores a la toma, los equipos a menudo solicitaron autorización para usar los laboratorios de las instalaciones de salud locales. Después de la preparación, las muestras de sangre debían ser congeladas de inmediato y, como las entrevistas a menudo se efectuaban a una distancia considerable del centro nacional del estudio, fue necesario que el personal de campo dispusiera de nitrógeno líquido o de hielo seco para que los especímenes reunidos permanecieran congelados después del enfriamiento inicial. Las muestras fueron luego enviadas al centro coordinador y al depositario en los Estados Unidos de América, siguiendo complejos procedimientos de envío que requerían diversos permisos especiales (de exportación e importación) y también métodos especiales de embalaje y transporte para

evitar que las muestras se descongelaran prematuramente.

Organización general del estudio

En cada una de las cuatro zonas del estudio hubo un investigador principal asociado, un supervisor de zona y tres o más entrevistadores, dos de estos últimos con los conocimientos médicos necesarios para efectuar exámenes físicos y tomar muestras.

Los investigadores principales asociados eran oncólogos cuyo prestigio les permitía un acceso fácil a las pacientes. Su experiencia clínica fue esencial para tomar decisiones concernientes a la elegibilidad de los sujetos y participaron activamente en la remisión de los casos recién diagnosticados a nuestro estudio. Además, eran responsables de todos los aspectos administrativos del estudio, incluida la contratación del personal y el control de los vehículos, los viáticos, los suministros, etc.

A pesar de esta participación integral de los investigadores principales asociados, los supervisores de zona estuvieron a cargo de la dirección y la supervisión cotidiana de todos los aspectos del estudio. Su trabajo incluyó la identificación de casos y testigos, la síntesis de registros médicos, las entrevistas, la recolección y preparación de muestras biológicas y el mantenimiento general del control de calidad.

Uno de los cuatro centros nacionales del estudio, el Laboratorio Conmemorativo Gorgas de Panamá, sirvió también como centro coordinador. Desde allí, un investigador principal y supervisor del estudio mantuvo un riguroso control de las actividades en las cuatro zonas del estudio.

Gran parte del éxito de la investigación se atribuye al hecho de que el personal del centro coordinador conocía las restricciones culturales importantes y era bilingüe, lo cual facilitó la comunicación entre los investigadores locales y los de los Estados Unidos. Otro elemento esencial para el éxito del estudio fue la comunicación constante entre el personal del centro coordinador y los colaboradores locales, por teléfono

o mediante visitas. Se hicieron llamadas telefónicas semanales a las zonas locales y también visitas personales frecuentes (por lo general una visita cada tres meses en los 18 meses de recolección de datos). Los problemas o dificultades que surgieron durante el estudio y que no pudieron resolverse en el lugar se solucionaron por teléfono con el supervisor del estudio en el centro coordinador. Cuando no se podían resolver situaciones específicas, el personal del centro coordinador viajaba al sitio en cuestión.

Además de establecer el centro coordinador en América Latina, recurrimos a la ayuda de Westat, empresa estadounidense de investigación mediante encuestas, que colaboró en la elaboración de manuales y formularios para la recogida de datos, en el adiestramiento de los encargados de compilar la información y de los entrevistadores, la vigilancia de las actividades sobre el terreno y la introducción de los datos en la computadora. Un director bilingüe del estudio supervisó todas estas actividades y trabajó en estrecha colaboración con el personal del centro coordinador.

Planificación e iniciación del estudio

El primer paso para poner en marcha el estudio fue una reunión de planificación durante dos días, a la que asistieron los investigadores asociados de cada país, el investigador principal y supervisor del estudio en el centro coordinador, el director del estudio asignado por Westat y el funcionario estadounidense del proyecto.¹⁰ Como el estudio abarcaba cuatro medios culturales diferentes, actividades de laboratorio (bio-

¹⁰ Responsable de la administración del contrato para el estudio y de la coordinación general de todas las actividades.

química) y entrevistas a las pacientes con carcinoma, las testigos y los compañeros sexuales, la revisión de los procedimientos propuestos fue bastante complicada.

Las discusiones se concentraron en un protocolo escrito muy detallado, que fue extensamente corregido como resultado de la reunión. La función de este documento preliminar fue esencial, ya que los estudios epidemiológicos de este tipo eran relativamente poco familiares para los colaboradores. El aporte de los colaboradores de las cuatro zonas de estudio fue también fundamental, ya que muchas tácticas apropiadas en estudios estadounidenses se consideraron poco prácticas para un medio latinoamericano.

Por ejemplo, se había propuesto que las personas incluidas en el estudio recibieran una remuneración económica por su participación, pero luego se decidió que esa compensación era innecesaria y establecería un mal precedente para estudios futuros. Por otra parte, los colaboradores latinoamericanos informaron que la sensibilidad de los sujetos a diversas preguntas de la entrevista vinculadas con el comportamiento sexual no sería tan grande como nos habíamos imaginado y, de hecho, instaron a ampliar las preguntas propuestas para abordar hipótesis específicas adicionales.

Las preguntas, formuladas originalmente en inglés, se tradujeron al español y luego se volvieron a traducir al inglés para asegurar que se mantenía el contenido esencial original. Al principio nos preocupó que la terminología usada no fuera comprendida claramente en las cuatro zonas del estudio, pero no se presentó ese problema, probablemente porque los términos escogidos eran extremadamente sencillos para evitar interpretaciones erróneas.

Estudio piloto

Antes de comenzar el estudio a gran escala, llevamos a cabo un programa pi-

loto para ensayar los procedimientos. Este estudio piloto, realizado en un lapso de tres meses, incluyó 46 casos y un grupo de 51 testigos apareados con los casos (9). Se emplearon los procedimientos planeados para el estudio a gran escala en las cuatro zonas de investigación.

Este estudio piloto resultó muy útil para evaluar la viabilidad de los métodos propuestos. En algunos casos se hicieron modificaciones sobre la base de la información obtenida durante el estudio piloto. Por ejemplo, los procedimientos de selección de las testigos se modificaron en varios sitios porque parecía que la población testigo no sería totalmente representativa de la población de la que provenían los casos. El estudio piloto también fue decisivo para determinar si se debían efectuar cambios en los formularios para la recogida de datos. (Se eliminaron algunas preguntas que eran escasamente discriminativas y se modificaron otras para que los términos usados se adaptaran mejor a las hipótesis de interés.)

Capacitación y control de la calidad

En todo el estudio se hizo gran hincapié en la estandarización. Se uniformaron los cuestionarios para mujeres y varones, el formulario para el examen físico (de los varones), otro para el resumen clínico (para las pacientes con carcinoma y las testigos hospitalizadas) y otro para la recolección de especímenes biológicos. Se prepararon manuales detallados sobre los procedimientos requeridos (un manual administrativo, un manual para entrevistadores, un manual para la recogida de muestras biológicas y manuales de codificación para todos los documentos). Además, se elaboraron formularios especiales para dejar constancia de todas las actividades y decisiones, incluidas las relacionadas con la codificación.

Todos los encargados de la síntesis de los registros y los entrevistadores recibieron una capacitación uniforme en sesiones de unos cinco días de duración, antes de que comenzaran a trabajar en el estudio. La capacitación fue proporcionada por el super-

visor del centro coordinador y el director bilingüe designado por Westat. Durante las sesiones de capacitación, se examinó el método general de la entrevista, se efectuaron ensayos de actuación en distintos papeles y se dieron instrucciones sobre cómo mantener el control de la calidad de las actividades. Se hizo hincapié en las técnicas de entrevista para evitar sesgos, incluido el empleo de sondeos neutrales para averiguar información difícil de obtener. Se realizaron prácticas de entrevista con pacientes similares a las que se incluirían en el estudio y se observaron y criticaron en detalle las técnicas aplicadas por los participantes. Cuando se contrató a personal nuevo, se llevaron a cabo nuevas sesiones de capacitación y se volvió a adiestrar al personal con experiencia.

Además, se dieron instrucciones para dejar constancia de todas las actividades. Esa documentación era absolutamente esencial ya que intervenían en el estudio muchos individuos diferentes. El supervisor de zona editó cada entrevista y verificó que no hubiera incongruencias. Las raras veces en las que faltaba mucha información o había datos incongruentes, se trató de repetir la entrevista.

Una vez llenos, los formularios de recogida de datos fueron enviados inicialmente al centro coordinador en Panamá, donde un equipo de personal adiestrado codificó las respuestas a preguntas de respuesta abierta, registradas en español. Una muestra de 10% de los resúmenes y los cuestionarios fue recodificada por otro codificador y el supervisor del estudio resolvió cualquier diferencia. Cuando se hubo completado toda la codificación, se enviaron los formularios a Westat, donde se archivó la información en una computadora y posteriormente se la estructuró en archivos de análisis.

Personal

Como la realización de un estudio de casos y testigos mediante entrevistas era nueva en muchas de las zonas estudiadas, buscamos a personas que tuvieran experiencia de algún tipo en las entrevistas (por

ejemplo, experiencia clínica o formación como trabajador social, o que hubiera trabajado antes en encuestas de investigación). También destacamos la necesidad de que los entrevistadores tuvieran una personalidad agradable, estuvieran dispuestos a realizar tareas según normas uniformes y, más importante, se adaptaran a situaciones nuevas y difíciles.

En la contratación también había que tener en cuenta las características de la sensibilidad cultural. Por ejemplo, en casi todas las zonas los varones incluidos en el estudio se mostraron en general bien dispuestos a ser entrevistados por una mujer. Sin embargo, esto resultó totalmente inaceptable en México, circunstancia que exigió contratar a entrevistadores varones adicionales. Además, en todas las zonas fue necesario contar con un médico de sexo masculino para que realizara el examen físico de los varones.

RESULTADOS

Tasas de respuesta

El cuadro 3 muestra las tasas de respuesta obtenida. Las tasas de respuesta de 99% de las pacientes (casos) y de 96% de las testigos demuestran la naturaleza en extremo cooperadora de estas mujeres y el estímulo a la participación por parte de nuestro personal. Se dedicó una gran cantidad de recursos a aumentar la participación y a menudo se hicieron viajes a zonas remotas para localizar a solo uno o dos sujetos. En ocasiones, se pagó el transporte y otros gastos a participantes que deseaban visitar el hospital o la clínica pertinentes del estudio. Entre las testigos, la mayor parte de la falta de respuesta correspondió al pequeño grupo que rehusó participar (3%).

CUADRO 3. Tasas de respuesta a las entrevistas de pacientes elegibles con carcinoma cervicouterino, testigos emparejadas y compañeros sexuales de las mujeres monógamas

	Pacientes con carcinoma cervicouterino y sus esposos		Testigos y sus esposos	
	No.	%	No.	%
<i>Mujeres:</i>				
Elegibles	766	100,0	1 532	100,0
<i>Entrevistadas</i>	759	99,1	1 467	95,8
<i>No entrevistadas:</i>				
Rechazos	0	0,0	41	2,7
Defunciones	3	0,4	0	0,0
Problemas de comunicación	2	0,3	10	0,7
Incompetencia	1	0,1	8	0,5
No fue posible localizarlas	1	0,1	6	0,4
<i>Varones</i>				
Elegibles	304	100,0	778	100,0
<i>Entrevistados</i>	204	67,1	485	62,3
<i>No entrevistados:</i>				
Rechazos	11	3,6	79	10,2
Defunciones	44	14,5	102	13,1
Problemas de comunicación	0	0,0	2	0,3
Incompetencia	3	1,0	5	0,6
No fue posible localizarlos	42	13,8	105	13,5

Las tasas de respuesta entre los varones fueron considerablemente inferiores (67% entre los maridos de las pacientes y 62% entre los esposos de las testigos). Las principales razones de la falta de respuesta entre los varones fueron las defunciones (14% de los maridos de las pacientes y 13% de los esposos de las testigos habían fallecido) y la imposibilidad de localizar al sujeto (14% en ambos grupos). A pesar de los esfuerzos para localizar a todos los compañeros sexuales que fuera posible, muchos ya no vivían con las mujeres del estudio y era en extremo difícil encontrarlos. La mayoría de los varones que pudimos localizar aceptaron participar y las tasas de rechazo fueron bajas (4% entre los esposos de las pacientes y 10% entre los maridos de las testigos).

Comparación entre las testigos hospitalizadas y las de la comunidad

Para determinar si el empleo de testigos hospitalizadas podía producir estimaciones del riesgo diferentes de las obtenidas usando testigos de la comunidad, comparamos la distribución de factores de riesgo de carcinoma cervicouterino en esos dos grupos en Costa Rica y Panamá. Como muestra el cuadro 4, sorprendentemente encontramos muy pocas diferencias. Se observaron distribuciones similares del número de compañeros sexuales, la edad de la primera relación sexual, los antecedentes de enfermedad venérea, la cantidad de embarazos, el lapso desde el último frotis para la prueba Papanicolaou, la detección del virus del papiloma humano de los tipos 16 ó 18, el número de cigarrillos fumados por día, el consumo de alcohol, las instalaciones domésticas y la condición socioeconómica. El único factor de

CUADRO 4. Comparación de los datos obtenidos en las entrevistas a testigos hospitalizadas y a testigos de la comunidad en lo referente a factores importantes de riesgo de carcinoma cervicouterino. Se excluyeron en cada categoría los casos en que no se obtuvieron datos

	Testigos hospitalizadas		Testigos de la comunidad		Valor <i>P</i> según la prueba de ji cuadrado
	No.	%	No.	%	
Número de compañeros sexuales:					
0	9	2,5	8	2,1	0,286
1	163	44,9	193	51,7	
2-3	140	38,6	126	33,8	
4-5	33	9,1	24	6,4	
≥6	18	5,0	22	5,9	
Edad en que tuvo la primera relación sexual (años):					
Virgen	9	2,5	8	2,2	0,988
>20	115	31,9	123	33,1	
18-19	72	19,9	75	20,2	
16-17	80	22,2	86	23,1	
14-15	64	17,7	60	16,1	
<14	21	5,8	20	5,4	
Antecedentes de enfermedad venérea:					
No	340	93,7	344	92,0	0,376
Sí	23	6,3	30	8,0	
Número de embarazos:					
0-1	50	13,8	37	9,9	0,257
2-3	70	19,3	82	21,9	
4-5	77	21,3	92	24,6	
≥6	165	45,6	163	43,6	
Años transcurridos desde el último frotis para Papanicolaou:					
<2	113	33,8	109	31,5	0,77
2-3	75	22,5	90	26,0	
4-5	23	6,9	21	6,1	
≥6	46	13,8	42	12,1	
Nunca se les efectuó la prueba	77	23,1	84	24,3	
Reacción con las sondas de ADN para detectar VPH 16/18:					
Negativa	204	66,0	209	67,4	0,71
Positiva	105	34,0	101	32,6	
Cigarrillos fumados por día:					
0	290	79,9	292	78,1	0,47
<10	45	12,4	56	15,0	
≥10	28	7,7	26	7,0	
Consumo de alcohol:					
No	307	84,6	322	86,6	0,44
Sí	56	15,4	50	13,4	
Número de aparatos domésticos:					
≥6	149	41,0	163	43,6	0,37
4-5	108	29,8	119	31,8	
≤3	106	29,2	92	24,6	
Usó alguna vez anticonceptivos orales:					
No	277	76,3	262	70,1	0,07
Sí	86	23,7	112	29,9	

CUADRO 5. Número y porcentaje de mujeres del grupo de estudio y del grupo testigo y compañeros sexuales respectivos entrevistados en el estudio que proporcionaron las muestras biológicas indicadas y aceptaron el examen físico

	Pacientes con carcinoma cervicouterino y sus esposos		Testigos y sus esposos	
	No.	%	No.	%
Mujeres:				
Muestra de sangre	754	99,3	1 396	95,2
Hisopado endocervical	753	99,2	1 324	90,3
Frotis para tinción de Papanicolaou	0	0,0	1 323	90,2
Varones:				
Muestra de sangre	200	98,0	467	96,3
Examen físico	198	97,1	463	95,5
Hisopado del pene	198	97,1	463	95,5

riesgo que difería sustancialmente fue el empleo de anticonceptivos orales, más frecuente entre las testigos de la comunidad, si bien la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa ($P = 0,07$ según la prueba de ji cuadrado).

Estudios de laboratorio

Casi todos los sujetos que aceptaron ser entrevistados estuvieron dispuestos a proporcionar las muestras biológicas solicitadas (cuadro 5). La tasa general de respuesta en esta fase del estudio depende de las tasas de respuesta positiva a la entrevista y a la toma de muestras. La tasa general de respuesta a la toma de muestras de sangre fue 98% entre las pacientes con carcinoma de cuello uterino (tasa de respuesta a la entrevista, 99,1%, multiplicada por la tasa de 99,3% de aceptación de la toma) y 91% entre las testigos (95,8% \times 95,2%). Las tasas generales de respuesta fueron algo menores para la toma de hisopados cervicales (98% entre los casos y 87% entre las testigos).

En los varones, las tasas de respuesta a la toma de muestras de sangre fueron 66% entre los esposos de las pacientes (67,1% de respuesta a la entrevista por 98% de respuesta a la toma) y 60% entre los maridos de las testigos (62,3% \times 96,3%). Las tasas de respuesta correspondientes a los hisopados del pene fueron 65 y 59%, respectivamente.

Situaciones problemáticas

El transporte representó un importante problema logístico en la mayoría de las zonas del estudio, en particular en Costa Rica y en Panamá, donde a menudo se realizaron entrevistas en zonas muy agrestes. En estos dos países se dispuso de vehículos con tracción en las cuatro ruedas, pero a menudo fue necesario viajar en bote, a pie o a caballo. Obviamente, ese tipo de viajes requería que los integrantes del personal estuvieran en buena forma física y fueran algo aventureros y adaptables. En Bogotá, la adquisición de un automóvil facilitó el traslado a los hospitales y las viviendas que estaban muy dispersas. El traslado a partes de la ciudad con tasas elevadas de delincuencia fue un problema que requirió que los entrevistadores tomaran precauciones y a menudo viajaran en parejas.

Como el trabajo en el estudio en gran medida era un trabajo temporal para los

médicos y la labor planteaba dificultades poco comunes (por ejemplo, ausentarse del hogar durante los viajes a las zonas de estudio) se produjeron cambios de personal que exigieron capacitar a otras personas a la mitad del estudio. También fueron problemas notables el terremoto en la ciudad de México, que se produjo durante la fase piloto del estudio, otros desastres naturales (como inundaciones) y el desembolso de fondos, en especial porque mediaba un contrato con el Gobierno de los Estados Unidos.

Discusión

Ya se ha informado anteriormente sobre las fases de recogida de datos de dos estudios multicéntricos de casos y testigos efectuados en los Estados Unidos (10, 11). Esta investigación reveló algunos aspectos en común con esos estudios, pero también situaciones diferentes, en los cuatro países en desarrollo, de las observadas en los estudios estadounidenses.

Una ventaja importante de realizar el estudio en las zonas escogidas fueron las tasas de respuesta obtenidas, excepcionalmente altas, 99% en el grupo de casos y 96% en el grupo testigo. Muy pocas de las mujeres elegibles rehusaron ser entrevistadas; de hecho, muchas consideraron su inclusión como un privilegio. Esa situación es muy diferente de la normal en los Estados Unidos donde a pesar de las distintas tácticas para aumentar la participación, las tasas de respuesta a los estudios epidemiológicos fluctúan actualmente entre 60 y 70%. Posibles razones de la gran respuesta latinoamericana son el hecho de que las personas están acostumbradas a participar en actividades vinculadas con la salud que incluyen visitas domiciliarias, y que los médicos son respetados como figuras de autoridad. (En nuestro estudio, parece claro que el entusiasmo y el sólido compromiso del personal contribuyó a las tasas elevadas de respuesta.)

Otra ventaja importante, consecuencia del diseño y de las zonas de estudio, fue la facilidad con que pudimos identificar y localizar a testigos apropiadamente apareada-

das con los casos. En Costa Rica y Panamá los censos actualizados con frecuencia permitieron identificar con prontitud a testigos emparejadas por edad y zona de residencia con los casos elegibles. La emigración limitada mantenía durante cierto tiempo la validez de estos censos, pero, cuando las mujeres se trasladaban, las comunidades pequeñas y muy unidas donde habían residido conocían su paradero y estaban dispuestas a proporcionar esa información. La computadorización de las listas facilitó no solo la selección de una testigo inicial sino también de una testigo de repuesto para cuando fuera necesario. Esta situación contrasta con la habitual en los Estados Unidos, donde por lo general no existen listas similares y se requiere el empleo de laboriosos procedimientos de selección de testigos, como marcar dígitos al azar en el teléfono (12, 13), que pueden tener relación con ciertos sesgos de respuesta.

Nuestro estudio planteó problemas en cuanto a la identificación de testigos hospitalizadas apropiadas a causa de las incertidumbres en cuanto a la remisión de pacientes a los hospitales y las frecuentes hospitalizaciones por enfermedades crónicas, muchas de ellas relacionadas con las exposiciones de interés. Con el fin de eliminar los sesgos respectivos, excluimos como testigos a las mujeres con ciertos tipos de diagnóstico. Esto complicó el proceso de selección, en particular cuando se realizaron las selecciones en hospitales de zonas rurales distantes. A menudo fue preciso efectuar múltiples visitas a centros pequeños para encontrar testigos elegibles y era grande el potencial de sesgos en la selección. Por consiguiente, fue necesario establecer un riguroso sistema para seleccionar a los testigos, que permitía muy poca flexibilidad a los entrevistadores.

Dada la complejidad de la elección de testigos hospitalizadas apropiadas, es tranquilizador para estudios futuros que encontráramos tan pocas diferencias entre las testigos hospitalizadas y las de la comuni-

dad. Un estudio anterior sobre carcinoma cervicouterino efectuado en Utah (14) mostró diferencias entre los dos tipos de testigos, en particular en cuanto a factores de riesgo vinculados con la clase social. Nuestra exclusión de ciertos diagnósticos y la selección de las testigos en hospitales de referencia primaria pueden haber llevado a la inclusión de un grupo más representativo de la población sana. Un estudio anterior del carcinoma vesical (15) mostró que la exclusión de los trastornos vinculados con la exposición de interés (trastornos relacionados con la obesidad y el empleo de edulcorantes artificiales) en el grupo testigo llevó a estimaciones similares a las obtenidas usando testigos de la población. En consecuencia, nuestros resultados indican que un grupo restringido de testigos hospitalizadas puede ser apropiado para evaluar muchos factores de riesgo, si bien hay que tomar ciertas precauciones en la estimación de los efectos de los anticonceptivos orales (16).

En nuestro estudio también se tomaron muestras biológicas para pruebas de laboratorio. La capacidad creciente de cuantificación de las exposiciones a presuntos factores de riesgo infecciosos, ambientales y genéticos, aumenta la idoneidad de los estudios epidemiológicos. Por ello resulta importante conocer a fondo ciertos aspectos de los agentes que se investigan. Por ejemplo, la infección por VPH puede ser un factor de riesgo de carcinoma de cuello uterino pero siguen sin resolverse importantes cuestiones biológicas básicas (17). Solo después de solucionar esas dificultades se podrá estar seguro de que la recolección y la preparación de las muestras es adecuada y de que se aplican sistemas de valoración apropiados.

En este estudio elaboramos manuales de procedimientos, capacitamos al personal para realizar exámenes pélvicos sencillos y tomar muestras según un procedimiento uniforme, proporcionamos equipo para el traslado y el almacenamiento de las muestras y adoptamos medidas para el envío

a los laboratorios colaboradores en el exterior. También se emplearon métodos de registro, rotulación y seguimiento para garantizar el procesamiento adecuado de las muestras requeridas para diversos análisis.

Es cierto que para la obtención de muestras biológicas, son pertinentes los principios metodológicos ya establecidos. En particular, es importante para evitar sesgos que la tasa de respuestas positivas de los sujetos sea elevada tanto en la fase de entrevista como en la de recogida de muestras. Por esta razón, al poder obtener muestras de sangre de 98% de los casos elegibles y 91% de las testigos elegibles, nuestra investigación tuvo cualidades especiales. Esta situación es muy distinta de las que suelen existir en otros estudios, donde ha sido difícil lograr tasas adecuadas de respuesta (18) y donde las personas dispuestas a donar muestras a menudo han presentado características insólitas de comportamiento (19).

CONCLUSIONES

Al realizar estudios epidemiológicos en países en desarrollo pueden surgir ciertos inconvenientes, pero existen también ventajas importantes. En nuestro estudio en cuatro países las principales ventajas fueron la actitud cooperativa de los sujetos del estudio al responder largos cuestionarios y donar muestras para el laboratorio, y la facilidad de selección de testigos en la población. No obstante, todo el que proyecte una empresa similar debe estar preparado para afrontar ciertos obstáculos, en especial problemas de acceso y dificultades para identificar testigos hospitalizados adecuados.

REFERENCIAS

1. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al. Factores de riesgo de carcinoma invasor del cuello uterino en América Latina. *Bol Of Sanit Panam*. 1990;109: 6-26.

2. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol.* 1989;130:486-496.
3. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer.* 1990;65:380-386.
4. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. *Int J Cancer.* 1989; 44:199-203.
5. Reeves WC, Brinton LA, Gracia M, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Engl J Med.* 1989;320:1437-1441.
6. Reeves WC, Brenes MM, de Britton RC, et al. Cervical cancer in the Republic of Panama. *Am J Epidemiol.* 1984;119:714-724.
7. Sierra R, Barrantes R, Muñoz G, et al. *Cancer in Costa Rica.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1988. (IARC technical report 1).
8. Lubin JH, Hartge P. Excluding controls: misapplications in case-control studies. *Am J Epidemiol.* 1984;120:791-793.
9. Reeves WC, Caussy D, Brinton LA, et al. Case-control study of human papillomaviruses and cervical cancer in Latin America. *Int J Cancer.* 1987;40:450-454.
10. Hartge P, Cahill JI, West D, et al. Design and methods in a multi-center case-control interview study. *Am J Public Health.* 1984;74:52-56.
11. Wingo PA, Ory HW, Layde PM, et al. The evaluation of the data collection process for a multicenter, population-based case-control design. *Am J Epidemiol.* 1988;128:206-217.
12. Hartge P, Brinton LA, Rosenthal J, et al. Random digit dialing in selecting a population-based control group. *Am J Epidemiol.* 1984;120:825-833.
13. Waksberg J. Sampling methods for random digit dialing. *J Am Stat Assoc.* 1978;73:40-46.
14. West DW, Schuman KL, Lyon JL, et al. Differences in risk estimations from a hospital and a population-based case-control study. *Int J Epidemiol.* 1984;13:235-239.
15. Silverman DT, Hoover RN, Swanson GM. Artificial sweeteners and lower urinary tract cancer: hospital vs population controls. *Am J Epidemiol.* 1983;117:326-334.
16. Hoover R, Bain C, Cole P, et al. Oral contraceptive use: association with frequency of hospitalization and chronic disease risk indicators. *Am J Public Health.* 1978;68:335-341.
17. Reeves WC, Rawls WE, Brinton LA. Epidemiology of genital papillomaviruses and cervical cancer. *Rev Infect Dis.* 1989;11:426-439.
18. Brown LM, Tollerud DJ, Potters LM, et al. Biochemical epidemiology in community-based studies: practical lessons from a study of T-cell subsets. *J Clin Epidemiol.* 1989;42:561-568.
19. Brock KE, Berry G, Mock PA, et al. Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:580-585.

SUMMARY

THE CONDUCT OF EPIDEMIOLOGICAL CASE-CONTROL STUDIES OF CANCER IN DEVELOPING COUNTRIES

The problems involved in conducting epidemiological studies of cancer in developing countries can often be unique. This article reports the authors' experience in carrying out a case-control study of invasive carcinoma of the uterine cervix in four Latin American countries (Colombia, Costa Rica, Mexico, and Panama).

In the course of the study biological specimens were obtained and interviews were conducted with 759 selected patients with cervical cancer, 1,467 matched female controls, and 689 male sex partners of the monogamous women in the study. The article outlines the planning and methods used to select the participants, carry out the surveys, and collect complete and unbiased data. It also points out some of the main advantages and disadvantages of conducting epidemiological research in developing areas such as those serving as locales for this study.