



CURSO UNIVERSITARIO DE EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA

MÓDULO 1: CONCEPTOS BÁSICOS

UNIDAD TEMÁTICA

INTRODUCCIÓN A LOS DISEÑOS DE ESTUDIO

Introducción	2
Características aplicables a los diseños de estudio:	3
1. Descriptivo versus analítico:	3
2. Estudio Observacional (de observación) versus Experimental (de intervención) ...	4
3. Estudios prospectivos y retrospectivos	5
4. Estudios poblacionales versus estudios individuales	5
5. Estudios Longitudinales versus estudios transversales.....	6
Clasificación de los Diseños de Estudio:	8
1. Estudios de Corte Transversal	8
2. Estudios de Casos y Controles (o casos y testigos):	10
3. Estudios de Cohorte:	13
4. Estudios Ecológicos:	16
5. Ensayos Clínicos:	17

INTRODUCCIÓN

El material que proponemos en esta Unidad temática es **introdutorio**. Buscamos presentarles brevemente los diseños de estudios epidemiológicos clásicos y definir los términos que usaremos para describirlos. En esta Unidad definimos cómo se "arman" los diseños y señalamos brevemente sus pros y contras.

Uno de los objetivos que creemos de mayor valor del presente curso es que al cabo del mismo podamos **acercarnos más a la investigación clínica**. Esto puede traducirse en la realización de estudios o en una apreciación diferente, y esperamos que más rica, de los trabajos de investigación que habitualmente leemos.

Lo que motiva cualquier trabajo de investigación es una pregunta que nos hacemos. Ésta surge habitualmente de la práctica diaria, de la confrontación de ideas con colegas o del cuestionamiento de las prácticas habituales que llevamos a cabo.

Esta **pregunta que esperamos contestar con nuestra investigación**, será el hilo conductor de la misma. Para no perdernos en un magma de datos, dificultades logísticas, análisis difíciles y complicados, lo que debemos hacer es plantear la pregunta claramente antes de iniciar cualquier investigación y volver a ella al planificar cada etapa de la misma, al procesar los datos y al hacer el análisis. Obviamente, también deberemos volver a ella al querer informar los resultados de nuestra investigación. Sea que presentemos un informe, un abstract o que escribamos un artículo para publicar, la pregunta que guió nuestra investigación será redactada como el objetivo del trabajo.

Existen diferentes modos de responder las preguntas que nos hacemos y que motivan los trabajos científicos. Para decirlo en palabras de todos los días, el **diseño** es el modo en que vamos a organizar nuestro trabajo:

- ¿Cómo van a ser reclutados nuestros sujetos?
- ¿De dónde provendrán los datos?
- ¿Cómo pensamos analizarlos?

Existen diseños "clásicos" que aparecen en todos los libros de Epidemiología, que son los que veremos ahora, no obstante existen otros. Cuando los diseños no corresponden exactamente a los clásicos, los autores no le ponen nombre al diseño que usan, sino que detallan cómo hicieron su trabajo. La idea es que lógicamente hayan empleado un diseño que pueda responder a la pregunta que se han hecho.

De lo que dijimos arriba se desprende que el diseño se elige de acuerdo con cuál sea el objetivo de nuestra investigación, o sea, cuál es la pregunta que queremos responder.

Algunas preguntas exigen un diseño dado: saber si un tratamiento es mejor que otro, exige un ensayo clínico.

Otras preguntas, sobre si ciertos eventos se asocian a ciertos factores de riesgo o protectores pueden admitir diferentes diseños.

La **selección** dependerá, entonces, de las características de los eventos y los factores de riesgo de interés, y de los recursos disponibles, entre otras cosas.

Empezaremos por definir algunas características de los diferentes diseños clásicos, ensayaremos una clasificación (distintos autores ofrecen diferentes clasificaciones) y describiremos someramente algunos diseños.

Características aplicables a los diseños de estudio:

Los términos que presentaremos son los siguientes:



A continuación veremos cada uno de ellos...

1. Descriptivo versus analítico:

Los **estudios descriptivos**, valga la redundancia, "describen", esto es, "cuentan" cómo es una realidad dada. Nos dan información cuantitativa sobre un evento determinado. Es decir, nos cuentan las características de los eventos de interés.

Se limitan a describir el evento que los ocupa, su objetivo no es averiguar qué puede estar causando dicho evento ni si el mismo se asocia a algún factor en especial. La información descriptiva de calidad permite profundizar los conocimientos. En general, los estudios exclusivamente descriptivos son pocos y sirven para generar hipótesis.

Ejemplos de estudios descriptivos:

- Si el objetivo de un estudio es aportar datos sobre una determinada patología poco conocida y para ello describe con detalle un grupo de enfermos diagnosticados con la misma.

- Si el objetivo de un estudio es conocer la tasa de prevalencia de una determinada enfermedad en la población, se trata de un estudio descriptivo.

Los **estudios analíticos**, en cambio, comparan lo que sucede entre dos o más grupos de sujetos para valorar si existen diferencias entre los mismos.

Este tipo de estudio presupone la existencia de, por lo menos, **dos variables**:

- una dependiente o de respuesta (el evento o resultado de interés)
- otra u otras independientes o predictoras (el o los factores de exposición en estudio).

El estudio analítico parte de la hipótesis de que existe una relación entre ciertos factores y ciertos eventos e intenta probar dicha hipótesis mediante la comparación entre grupos.

Ejemplos de estudios analíticos

- Si comparamos la frecuencia de casos de cáncer de pulmón entre fumadores y no fumadores
- Si comparamos la frecuencia de antecedentes de consumo de estrógenos en mujeres con cáncer de mama respecto de la de mujeres sin cáncer de mama
- Si comparamos el resultado obtenido en un grupo de pacientes que recibió un tratamiento dado respecto de otro grupo que recibió otro tratamiento, estamos frente a un estudio analítico.

2. Estudio Observacional (de observación) versus Experimental (de intervención)

Un estudio es **observacional** si el investigador se limita a informar aquello que encontró, se trate de un estudio descriptivo o analítico.

El investigador no interviene en el estudio, sólo observa objetivamente y, eventualmente, interpreta sus hallazgos.

Un estudio es **experimental** si el investigador interviene de alguna manera en un grupo de sujetos que está estudiando.

La intervención puede ser desde administrar un tratamiento farmacológico hasta brindar educación para la salud. Luego compara el grupo de sujetos que recibieron la intervención con un grupo que no recibió intervención alguna o que recibió otro tipo de intervención.

De esto último surge que los **estudios experimentales son siempre analíticos**. Obviamente, por razones éticas están limitados a estudiar intervenciones "positivas", esto es, preventivas o terapéuticas. Los estudios experimentales son, muy "exigentes" desde el punto de vista metodológico, pero al mismo tiempo son los que aportan evidencia más fuerte respecto de la

presencia de asociación causal entre las variables en estudio. Son lo más cercano, éticamente posible, a efectuar un experimento científico que involucra seres humanos. Dentro de este grupo están, entre otros:

- los ensayos clínicos
- las intervenciones comunitarias
- los estudios de efectividad.

3. Estudios prospectivos y retrospectivos

En los **estudios prospectivos**, el evento que le interesa al investigador no ha ocurrido aún en los sujetos incluidos en el estudio.

Los sujetos son reclutados sin presentar aún la variable de resultado que le interesa estudiar al investigador y, por lo tanto, se necesitará un tiempo de seguimiento hasta que el evento en estudio aparezca.

Ejemplos de estudios prospectivos

- Si se quiere estudiar la asociación entre cáncer de pulmón y hábito de fumar, se reclutarán sujetos sanos y se verá cuál es la ocurrencia de cáncer de pulmón entre los fumadores y entre los no fumadores.
- Si se quiere estudiar qué rol juega la concurrencia al jardín maternal en la ocurrencia de infecciones respiratorias en los lactantes se tomará un grupo de niños que concurra y otro que no concurra al jardín maternal, se los seguirá en el tiempo y se verá cuál es la frecuencia de infecciones respiratorias en cada uno de ellos.

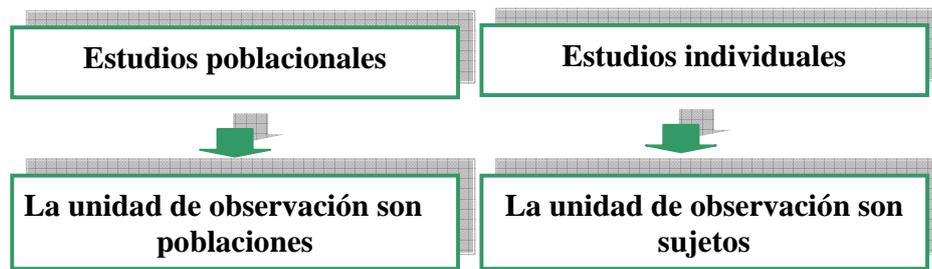
En los **estudios retrospectivos**, en cambio, el evento de interés ya ocurrió y el investigador debe averiguar si el sujeto estuvo sometido, antes del advenimiento del mismo, a un determinado factor.

Ejemplos de estudios retrospectivos

- Si se toma un grupo de individuos con cáncer de mama y otro sano y se comparan los antecedentes de paridad y amamantamiento antes de padecer el cáncer, esto es un estudio retrospectivo
- Si se toma a los pacientes con hepatitis C en una institución y un grupo de pacientes sin hepatitis C de la misma institución y se evalúa antecedentes de transfusiones, el estudio es retrospectivo porque la hepatitis C ya ocurrió al momento de iniciado el estudio

4. Estudios poblacionales versus estudios individuales

Veamos en el gráfico que presentamos a continuación cuáles son las **unidades de observación** en cada tipo de estudio:



En los **estudios poblacionales** el investigador conoce globalmente qué le sucedió a toda la población.

Utiliza medidas de resumen poblacionales: sabe, por ejemplo, tasas de mortalidad, natalidad, morbilidad, promedio de consumo anual "per cápita" en una población. Estos son los **estudios ecológicos**.

Ejemplos de estudios poblacionales:

- Si se correlacionan las tasas de incidencia de cáncer de mama y consumo de grasas en distintas ciudades, se trata de un estudio ecológico. Vemos cuál es la asociación (correlación) entre consumo de grasas y cáncer de mama
- Si se intenta ver que hay asociación entre consumo de aguas duras (ricas en ciertos minerales) y enfermedad coronaria, buscaremos poblaciones con aguas de distinta dureza y correlacionaremos la misma con la incidencia de enfermedad coronaria. Intentaremos ver si a mayor dureza del agua, mayor enfermedad coronaria

En los **estudios individuales**, en cambio, el investigador conoce qué sucedió con cada sujeto en el marco del estudio.

Sabe, por ejemplo, quiénes presentaron un determinado evento (proporción de los que murieron o enfermaron) y quiénes estuvieron expuestos al factor de riesgo en estudio (por ejemplo, consumieron un determinado alimento).

Ejemplo de estudios individuales:

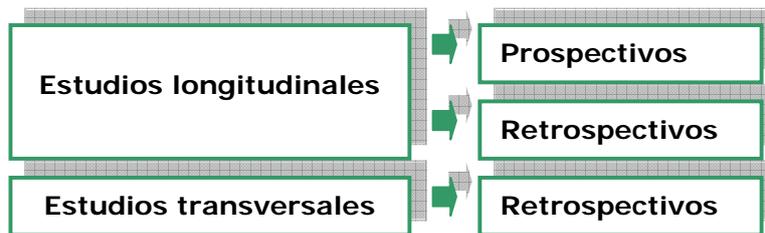
- Si se recluta a un número de mujeres y se investiga cuál es su dieta y si tienen cáncer de mama o no lo tienen es un estudio individual. Podemos saber quiénes son los sujetos que consumieron grasas (o no) y quiénes tuvieron cáncer de mama (o no).

La mayoría de los diseños que veremos son individuales.

5. Estudios Longitudinales versus estudios transversales

En los **estudios longitudinales** hay un tiempo de diferencia entre el registro del evento de interés y de los factores de riesgo o protectores (exposición). En los transversales, la información sobre exposición y evento se recolecta en el mismo momento, aunque la exposición haya sucedido antes en el tiempo.

No hay que confundir estos términos con prospectivo o retrospectivo:



Daremos los ejemplos con una misma pregunta para hacer notar las diferencias en los diseños:
¿Se asocia la hepatitis C a transfusiones sanguíneas?

Si el estudio se plantea como longitudinal prospectivo:

Se registran durante un año todos los pacientes internados en un hospital sin hepatitis C. Se consigna quiénes se transfundieron y quiénes no. Se los sigue, y a los 3 años se efectúa serología para valorar su estado respecto de la hepatitis C.

Si el estudio se plantea como longitudinal retrospectivo:

Se toman todos los pacientes que se atienden en un hospital. Se registra su estado al inicio del trabajo respecto de la hepatitis C (positivos y negativos) y se busca en la historia clínica antecedentes de transfusiones de sangre. Este es un estudio retrospectivo: los sujetos tenían (o no) la hepatitis C al iniciar el estudio. Los datos de exposición se buscan hacia atrás en el tiempo y fueron asentados en la historia clínica tiempo antes de comenzar el estudio.

Si el estudio se plantea como transversal:

Todos los pacientes que aceptan intervenir en el estudio son evaluados mediante serología para hepatitis C. El día de la extracción de sangre se les pregunta si alguna vez tuvieron transfusiones o no.

Comentarios:

- El estudio longitudinal prospectivo (primer caso) tiene como ventaja que sabemos seguro que la transfusión antecedió a la seroconversión. Sin embargo, tomará mucho tiempo saber quiénes seroconvierten.
- En el segundo caso, longitudinal retrospectivo, los pacientes ya tienen la enfermedad, con lo cual se ahorra tiempo. Sin embargo, necesitamos tener una historia clínica de calidad porque de allí deberemos registrar la fecha de diagnóstico de hepatitis C, si fue transfundido o no y en qué fecha.
- El estudio de corte transversal no nos permitirá saber si la hepatitis C fue antes o después de la transfusión.

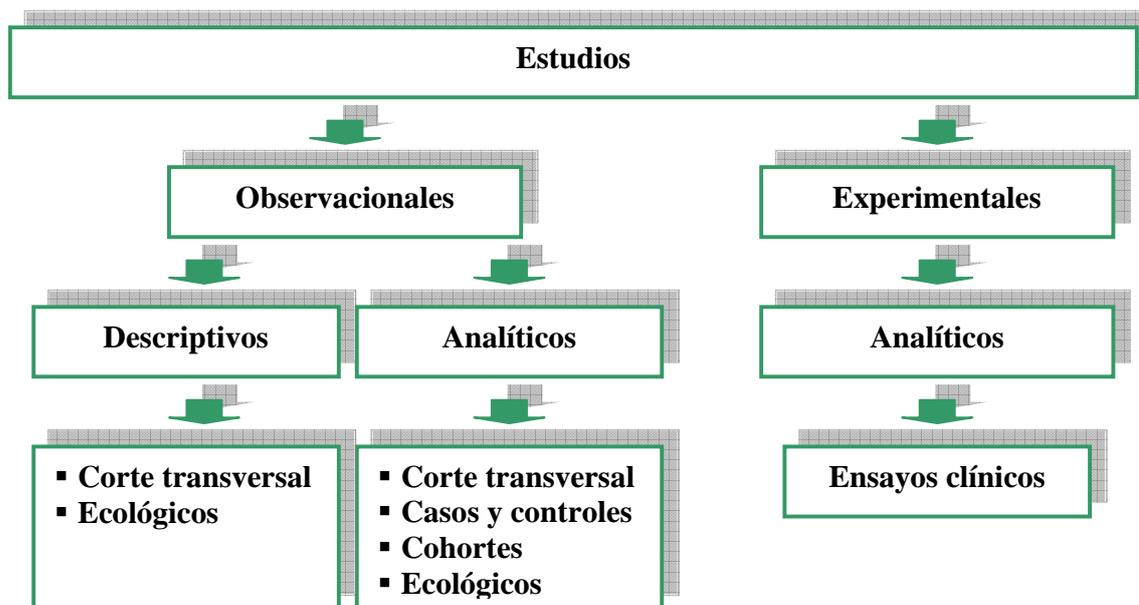
Resumiendo:

Hemos visto hasta aquí los adjetivos que podemos emplear para clasificar los diseños de estudios. Con esto hemos aclarado la significación de algunos términos que emplearemos a lo largo del curso. A continuación, brindaremos un panorama general de cada uno de los diseños y cerraremos con un ejercicio que relaciona los diseños y sus diferentes características.

Clasificación de los Diseños de Estudio:

En esta Unidad introducimos los diseños de estudios. Esto es, diferentes modos de organizar nuestra investigación que nos permiten responder a nuestra pregunta que generalmente es estudiar si hay asociación entre una variable exposición y una variable resultado.

Aquí ofreceremos un panorama introductorio de cómo se definen los diseños y esbozaremos una clasificación de los mismos. También plantearemos los diferentes diseños en relación a como obtienen información sobre las variables principales de la asociación en estudio. No hay una única manera de clasificarlos, elegimos una que nos parece más didáctica.



1- Estudios de Corte Transversal

Los **estudios de corte transversal** son aquellos donde el investigador recoge información sobre los sujetos en estudio en un momento puntual en el tiempo tanto de la exposición como del resultado, por eso se los llama de corte transversal.

El momento puntual puede estar definido porque:

- la información se recolecta en un período acotado y previamente definido de tiempo
Ejemplo: encuesta nacional de salud en donde se recoge información de la población (o muestra) en una determinada fecha.
- Se recogen los datos sobre un momento puntual en la vida del sujeto.

Un Ejemplo: Estudio de prevalencia de hipertensión en embarazadas de término. No interesa en este caso cuánto tiempo se tarda en recolectar los datos de la presión a las embarazadas, sino que siempre se recoja el dato en el mismo momento de la vida del paciente; cuando está embarazada de término. El investigador puede tardar un año, un mes o un día en recolectar esos datos, dependerá del tiempo que le lleve hallar el número de pacientes necesario (el tamaño de la muestra); O hasta que se cumpla el tiempo establecido de recolección. Volviendo al ejemplo anterior, recolectar pacientes que consultan embarazadas de término durante el año 2008

Muchas veces se dice que estos estudios sacan una foto de los sujetos a investigar. Pueden sacar una única foto con todos juntos (encuesta) o puede sacar una foto de cada uno, pero a todos debe tomarlos en el mismo momento de su vida (embarazadas de término).

Estos estudios **pueden ser descriptivos o analíticos**. Los descriptivos simplemente muestran cuál es la frecuencia de un evento dado. Son también conocidos como estudios de prevalencia.

En cambio de las encuestas nacionales de salud, se puede recolectar información de varios factores de riesgo para un mismo evento y se puede comparar la frecuencia del evento en las personas expuestas a diferentes factores de riesgo respecto de las que no están expuestas. Por ejemplo, podríamos tener información sobre: consumo de cigarrillos, ejercicio, dieta, BMI, etc. y presencia de enfermedad coronaria. De este modo, podríamos ver cómo se asocia cada uno de esos factores de riesgo al evento en cuestión. En este caso sería un estudio analítico.

Los estudios de corte transversal son muy útiles para definir necesidades en salud de distintas comunidades y planificar la asignación de recursos en una población dada.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ESTUDIOS DE CORTE TRANSVERSAL

Ventaja

- Permite estimar tanto la probabilidad de presentar la enfermedad como la exposición en un determinado momento (prevalencia).
- Al igual que sucede en los diseños de cohorte, se pueden estudiar múltiples enfermedades.
- Puede realizarse en un corto periodo de tiempo, por lo tanto suele ser más rápido y económico que uno de cohorte.
- Son útiles para determinar la carga de enfermedad o de un factor de riesgo en una población. Por lo tanto son necesarios en salud pública para definir estrategias de intervención.

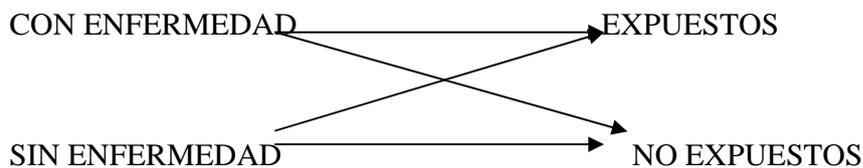
Desventajas

- Ya que mide prevalencia y estudia casos prevalentes puede no ser representativos de todos los casos de enfermedad que se han producido en la comunidad. Como la prevalencia esta determinada por la incidencia y la duración de la enfermedad, un estudio de corte transversal solo incluirá a los casos vivos siendo este diseño proclive al sesgo de sobrevivencia. Suponiendo que la enfermedad sea corta y fatal, al producirse una muerte rápida en los que presentan un factor de riesgo podemos encontrar una asociación débil entre el factor de riesgo y la enfermedad, habrá menos enfermos pero no por la baja ocurrencia de la enfermedad en pacientes con esos factores de riesgo, sino porque al morir cursan poco tiempo la enfermedad y no los detectamos en el estudio de prevalencia.

- Se investiga lo que ocurre en una población en un momento dado, por lo que no nos permite establecer la secuencia temporal de las diferentes variables estudiadas.
- Dificultad para separar los factores de riesgo (causas) de los factores pronósticos que influyen en la duración de la enfermedad. Por ejemplo: si existen una serie de factores que incrementan la duración de la enfermedad, y estos aparecen de forma selectiva en un determinado grupo de la población, este grupo quedara sobrerrepresentado con respecto al conjunto de enfermos; Por lo tanto las características que lo diferencia de la población general aparecerán como asociadas a la enfermedad.
- Ejemplo: Un estudio de casos prevalentes de leucemia mostró que el antígeno leucocitario humano HLA2 se encontraba en forma significativamente mas frecuente en los casos que en los controles. En un segundo estudio utilizando casos incidentes los datos indicaron que la asociación previamente observada entre el HLA2 y la leucemia se debió a un aumento de sobrevida de los individuos con leucemia entre los que tenían HLA2 en lugar de aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad
- Puede tener el riesgo de "causalidad reversa ". Esto se da cuando no podemos asegurar que la variable que estamos considerando exposición no sea la de resultado y viceversa. Permiten estudiar asociación pero no causalidad ya que la secuencia temporal entre el factor de riesgo y el evento no puede ser estudiada. Un ejemplo de esta situación podría observarse al estudiar la relación entre capacidad vital e hipertensión. En un análisis transversal se observó que los enfermos con una capacidad vital baja estaban más predispuestos a desarrollar hipertensión arterial. Es decir, la capacidad vital baja sería un factor de riesgo de hipertensión. Esta asociación desaparecía al realizar un análisis longitudinal de los datos. La disminución de la capacidad vital, en lugar de ser un factor de riesgo de hipertensión, se mostraba como un efecto de la misma. Esta dificultad para diferenciar entre causa y efecto, se agudiza al estudiar enfermedades que se desarrollan de forma lenta y/o cuando la exposición es de larga duración

2- Estudios de Casos y Controles (o casos y testigos):

Los **estudios de casos y controles** son aquellos donde el investigador recluta inicialmente dos grupos: uno de sujetos sanos y otro de sujetos enfermos, averigua antecedentes de exposición y luego compara las frecuencias de exposición entre los sanos y los enfermos. **Los estudios de casos y controles son especialmente utilizados cuando el número de casos es poco frecuente.**



- un grupo de sujetos que presentan el evento de interés (la enfermedad por ejemplo) que será el grupo de casos

- Un grupo de sujetos libres del evento de interés (sanos) que será el grupo control o testigo.

Luego compara ambos grupos respecto de la frecuencia de una exposición que le interesa investigar.

En estos estudios se recolecta la información sobre el evento y el factor de exposición al mismo tiempo. Esto los hace rápidos y por lo tanto relativamente sencillos. Sin embargo, esto mismo los hace susceptibles a los sesgos. Son particularmente útiles para eventos raros o de mucha latencia de aparición porque comienzan cuando el evento ya se produjo. Se pueden evaluar varios factores de riesgo en el mismo estudio.

Ejemplo:

Se reclutan 200 individuos con infarto agudo de miocardio (casos) y 200 individuos sin infarto agudo de miocardio (controles), y se compara la frecuencia de fumadores (exposición o factor de riesgo) en el primer grupo respecto de la frecuencia de fumadores en el segundo.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Ventajas

- Útiles para estudiar problemas de salud poco frecuentes
- Indicado para el estudio de enfermedades con un largo período de latencia.
- Suelen exigir menos tiempo y ser menos costosos que los estudios de cohorte
- permiten estudiar simultáneamente los efectos de una variedad de posibles factores de riesgo sobre el problema de salud que se estudia
- No es necesario esperar mucho tiempo para conocer la respuesta
- Requiere de menor número de sujetos en quienes se puede profundizar
- Estima cercanamente el riesgo relativo verdadero, si se cumplen los principios de representatividad, simultaneidad, y homogeneidad

Desventajas

- Especialmente susceptibles a sesgos porque:
 - ✓ La población en riesgo a menudo no está definida (a diferencia de los estudios de cohorte)
 - ✓ Los casos seleccionados por el investigador se obtienen a partir de una reserva disponible
 - ✓ Es difícil asegurar la comparabilidad de factores de riesgo poco frecuentes
 - ✓ Pueden generar frecuentemente sesgos de información, debido a que la exposición, en la mayoría de los casos, se mide, se reconstruye o se cuantifica, después del desarrollo de la enfermedad
 - ✓ Se puede introducir un sesgo de selección, si la exposición de interés determina diferencialmente la selección de los casos y los controles

- El riesgo o la incidencia de la enfermedad no se puede medir directamente, porque los grupos están determinados, no por su naturaleza, sino por los criterios de selección de los investigadores
- Si el problema de salud en estudio es muy prevalente (mayor de 5%) el odds ratio no ofrece una estimación confiable del riesgo relativo
- No sirven para determinar otros posibles efectos de una exposición sobre la salud, porque se ocupan de un solo resultado
- Inapropiados cuando la enfermedad bajo estudio se mide en forma continua. Es decir que al ser el evento un continuo entre nada e infinito no puedo determinar que es caso y que es control. Por ejemplo si lo que Yo quiero evaluar es el efecto de un factor de riesgo sobre la glucemia. Solo puedo usar un casos y controles definiendo un nivel de glucemia por arriba del cual los llamaré casos y por debajo del cual los llamaré controles. Esto suele hacer que unos pocos mg de diferencia determinen que una persona sea un caso o un control.

SESGOS EN LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Clásicamente se clasifican los sesgos en los estudios epidemiológicos como sesgos de selección cuando los errores derivan de cómo se constituye la población de estudio y sesgos de información cuando los errores se originan durante el proceso de recolección de la información.

Sesgos de selección: Puesto que en los estudios de casos y controles se selecciona a los participantes sobre la base de la ocurrencia del evento, este tipo de estudio es particularmente vulnerable a los sesgos de selección, por esta razón es recomendable trabajar con casos incidentes y evitar que la exposición o variables asociadas a esta determinen o condicionen la participación en el estudio, ya sea como caso o como control.

Ejemplo

En un estudio se reportó la asociación entre uso de estrógenos de reemplazo y el aumento de la frecuencia de cáncer endometrial. El sesgo de selección en el mencionado estudio se originó en el hecho de que las mujeres que recibían estrógenos de reemplazo también estaban sujetas a una vigilancia médica mas estrecha, lo que producía que el diagnóstico de cáncer endometrial se realizara con mayor frecuencia en este grupo, en comparación con el grupo que no recibía estrógenos. Esto condicionó una sobrestimación de la asociación real entre la exposición y la enfermedad.

Otra fuente de sesgo de selección puede ser la *no-respuesta* en alguno de los grupos. Cuando la tasa de no-respuesta es diferente entre casos y controles y, además, esta difiere entre expuestos y no expuestos, se puede introducir un sesgo. Por ejemplo, si tengo un grupo de casos de pacientes con cirrosis y un grupo de controles sin cirrosis y evalúo la ingesta de alcohol en cada uno de los grupos, podría ocurrir que los pacientes con alto consumo de alcohol se nieguen a participar, y por lo tanto no sean seleccionados en el estudio. Si pensamos que los pacientes con cirrosis tienen mayor ingesta de alcohol, esta asociación se vería infraestimada.

Otro tipo de sesgo de selección es el que se puede introducir al estudiar casos prevalentes. Los casos prevalentes representan los sujetos con la enfermedad en estudio, que sobrevivieron hasta el momento en que se inicia la investigación y, en general en este grupo hay alta proporción de

sujetos que cursaron con la forma mas benigna de la enfermedad. Si la exposición estuviese asociada no solo con la ocurrencia de la enfermedad, sino también con la sobrevivida, el uso de casos prevalentes podría conducir a conclusiones erróneas sobre la relación entre exposición y enfermedad.

Sesgos de información: Los estudios de casos y controles están propensos a sesgos que se introducen en el proceso de medición de la exposición, porque esta se mide en forma retrospectiva, después del inicio de la enfermedad o aparición del evento en estudio. Esto es: a) la existencia del evento puede tener un efecto directo sobre la exposición (causalidad inversa); b) la existencia del resultado afecta la calidad de la medición, y c) la existencia del resultado afecta la determinación o registro de la exposición.

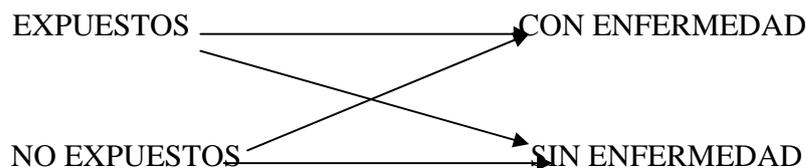
Otro tipo de sesgo de información es el sesgo de recuerdo, por ejemplo, es probable que una mujer que tuvo un hijo con algún defecto congénito, y que es estudiado como caso, trate y haga un esfuerzo por recordar cualquier exposición durante el embarazo, en comparación con una mujer que tuvo un niño sano y que es estudiada como control. En este caso es probable que la asociación entre la exposición y el evento este sobrestimada, debido al mayor grado de error que existe en la determinación de la exposición entre los controles.

El sesgo del observador es cuando el entrevistador conoce la condición de caso y control, lo que puede conducir a que la entrevista se realice de manera diferencial entre los grupos.

3- Estudios de Cohorte:

En los **estudios de cohorte** el investigador reúne un grupo de sujetos libres del evento o enfermedad (resultado o outcome). Se registra si están o no expuestos al factor de riesgo en estudio y se los sigue a lo largo del tiempo. Luego de transcurrido un determinado período, se compara la frecuencia de eventos de interés entre los expuestos y los no expuestos.

La característica que define a los diseños de cohorte es que los sujetos de estudio se eligen de acuerdo con la exposición de interés.



Los estudios de cohorte son los estudios por excelencia para evaluar riesgo.

Ejemplo:

En el año 1976 comenzó un estudio de cohorte con la inclusión de 121.700 enfermeras certificadas, en edades comprendidas entre 30 y 55 años, que contestaron un cuestionario postal sobre estilos de vida y condiciones médicas. Su objetivo primario era investigar la relación entre el consumo de anticonceptivos orales (factor de exposición) y el cáncer de mama (evento), y tras más de 25 años de seguimiento ha generado múltiples resultados con relación a ese y a otros numerosos problemas de salud.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE

Ventajas

- Es el único método para establecer directamente la incidencia
- La exposición puede determinarse sin el sesgo que se produciría si ya se conociera el resultado; es decir, existe una clara secuencia temporal de exposición y enfermedad.
- Brindan la oportunidad de estudiar exposiciones poco frecuentes.
- Permiten evaluar resultados múltiples (riesgos y beneficios) que podrían estar relacionados con una exposición.
- La incidencia de la enfermedad puede determinarse para los grupos de expuestos y no expuestos.

Desventajas

- Pueden ser muy costosos y requerir mucho tiempo, particularmente cuando se realizan de manera prospectiva.
- El seguimiento puede ser difícil y las pérdidas durante ese período pueden influir sobre los resultados del estudio.
- Los cambios de la exposición en el tiempo y los criterios de diagnóstico pueden afectar a la clasificación de los individuos.
- Las pérdidas en el seguimiento pueden introducir sesgos de selección.
- Se pueden introducir sesgos de información, si la identificación de la enfermedad puede estar influenciada por el conocimiento del estado de exposición del sujeto.
- No son útiles para enfermedades poco frecuentes porque se necesitaría un gran número de sujetos.
- Durante mucho tiempo no se dispone de resultados.
- Evalúan la relación entre el evento y la exposición a un número pequeño de factores cuantificados al inicio del estudio.

SESGOS EN LOS ESTUDIOS DE COHORTE

Sesgos de selección: Este tipo de sesgo está relacionado con el procedimiento utilizado para conformar la cohorte o población de estudio: cuando la población de estudio se constituye con voluntarios, la representatividad que este grupo pueda tener de la población blanco puede estar limitada por el hecho de que los voluntarios son diferentes en algunos aspectos de la población general. Ejemplo: En el estudio europeo sobre dieta y cáncer, la cohorte española se ha constituido a partir de donadores de sangre es decir hombres y mujeres altruistas, mayoritariamente jóvenes. Y entonces ¿Cómo se podría constituir una cohorte representativa de una determinada población?

Un diseño experimentado con cierto éxito es el seguimiento de muestras representativas de la población general.

Un ejemplo de este tipo de diseño lo constituye el estudio de Sepúlveda y col. que se basó en el seguimiento de 3241 niños de una muestra representativa de Tlalpan, en la ciudad de México, que permitió la investigación prospectiva del estado nutricional como un factor de riesgo para enfermedades diarreicas, en una cohorte representativa de esta área geográfica.

Las pérdidas de seguimiento son la principal causa de sesgo de selección. Estas no invalidan per se el estudio, pero los investigadores deben utilizar procedimientos para minimizar su ocurrencia y, en caso de que se presenten, considerar si afectan o no los resultados observados en el estudio. Se intentara recoger información clave de los participantes que abandonen el estudio, en especial para investigar si el abandono tiene alguna relación con las exposiciones o con las enfermedades o eventos estudiados, pues si así es estarán sesgando los resultados obtenidos. Así las pérdidas deben ser independientes de la condición de exposición, se deben presentar con la misma frecuencia en los grupos expuestos y no expuestos para que no comprometa la validez interna, es decir la veracidad de los resultados. Por ejemplo en una época se recomendaba a los padres de chicos con asma el mudarse a la ciudad de Córdoba. Si en Buenos Aires en aquella época quisieramos haber hecho un estudio de cohorte relacionando el tabaquismo en la familia con el desarrollo de asma (supongamos que se asocia). Pudiera haber sucedido que perdimos de seguimiento (por mudanza a otra ciudad!!), el 20% de la cohorte. Esto podría no ser un problema, sin embargo en este caso lo que sucedió es que se mudaron a Córdoba en gran medida los chicos que desarrollaron asma!! . Por lo tanto no solo estimaré una incidencia mas baja del evento, al perderme justamente los que lo desarrollan, si no que tal vez perderé la fuerza de la asociación (no tendré eventos: se fueron a Córdoba!!).

Sesgos de información: En los estudios de cohorte este tipo de sesgo se presenta cuando la información se obtiene de manera diferente en los grupos estudiados, por ejemplo, cuando los participantes en el grupo expuesto son seguidos, monitorizados o vigilados de manera más cuidadosa que los participantes en el grupo no expuesto.

En ocasiones es el propio investigador quien evalúa de forma sesgada la presencia o no de la condición de interés, puesto que conoce las hipótesis bajo investigación o la historia de exposiciones de los participantes (sesgo del observador). La manera de evitar esto es garantizando que todas las mediciones realizadas tanto mediante cuestionarios como por muestras biológicas se realicen con el mismo grado de error (misma sensibilidad y especificidad) en el grupo expuesto y no expuesto. Esto se puede lograr en algunos estudios manteniendo ciegos tanto a los participantes como a los observadores sobre la condición de exposición y la hipótesis de estudio. Por ejemplo en un estudio sobre el efecto del tabaquismo en la progresión del daño radiológico en la artritis reumatoidea, si el investigador cree que este aumenta la progresión, si al momento de evaluar las radiografías sabe cuales corresponden al paciente fumador y cuales no es muy posible que inconcientemente le asigne (sobre todo en áreas dudosas) un mayor puntaje de progresión al paciente que fuma. El evaluador debe estar ciego a la exposición!:

CUADRO COMPARATIVO ENTRE COHORTE Y CASO-CONTROL

	COHORTE	CASO-CONTROL
Grupo a estudiar	Expuestos al factor de riesgo	Personas con la enfermedad
Grupo comparativo	No-expuestos al factor de riesgo	Personas sin la enfermedad

Medidas de resultado	Incidencia en la exposición	Proporción de casos expuestos
Medidas de riesgo	Riesgo Absoluto Riesgo relativo OR Riesgo atribuible	----- ----- OR Riesgo atribuible
Relación temporal (entre la exposición y el evento)	Fácil de establecer	Difícil de establecer
Asociaciones múltiples	Posibilidad de estudiar asociaciones de una exposición con diferentes enfermedades	Posibilidad de estudiar asociaciones de una enfermedad con diferentes exposiciones
Tiempo requerido para el estudio	Requiere tiempo relativamente largo de seguimiento de los sujetos	Tiempo de estudio relativamente corto
Costos del estudio	Más costosos	Menos costosos
Tamaño necesario de la muestra	Relativamente grande	Relativamente chico
Posibles sesgos	En la evaluación de evento	En la evaluación del factor exposición
Mejor cuando	La exposición es rara La enfermedad es frecuente entre los expuestos	La enfermedad es rara La exposición es frecuente entre los enfermos
Problemas	La selección del grupo comparativo no-expuesto es a menudo difícil Cambios en el tiempo de criterios y métodos	La selección del grupo control es a menudo difícil Da información incompleta de la exposición

4- Estudios Ecológicos:

Los **estudios ecológicos** son aquellos cuya unidad de observación son poblaciones. Pueden limitarse a describir o pueden comparar qué sucede en distintas poblaciones. Comparan la frecuencia del evento en poblaciones con diferentes niveles de exposición.

Por otra parte, son relativamente sencillos y económicos, puesto que se realizan con frecuencias que se miden de rutina: tasas de eventos (mortalidad, morbilidad, consumos per cápita de diferentes productos, niveles de radiación UV, etc.).

Por ejemplo:

Se recolectan las tasas de suicidio en los países de América, Europa y África y se ve que las tasas de suicidio más altas corresponden a países con climas fríos.

Se recogen las tasas de mortalidad por cáncer de colon en los países de Europa y se ve que existe alta correlación entre los países con mayores tasas de mortalidad cardiovascular y mayor consumo de carne per cápita.

Estos estudios **son los únicos que nos permiten evaluar exposiciones que actúan a nivel grupal**. Por ejemplo, si queremos comparar el efecto que tiene cierta ley sobre la salud de la población: la sanción de la ley de uso obligatorio de cinturón de seguridad, baja la tasa de mortalidad por accidentes de tránsito.

Sin embargo la mayor desventaja es que al no evaluar directamente la exposición y el evento en cada sujeto, nunca nos pueden dar seguridad de la asociación. En los ejemplos anteriores podría ocurrir que justamente los que se suicidaron en esos países de climas fríos eran los que vivían la mayor parte del año en climas cálidos y se fueron a suicidar a ese lugar. O en el segundo ejemplo que justamente los que se murieron de enfermedades cardiovasculares eran los “vegetarianos” de cada una de esas poblaciones (que buena noticia sería, NO??).

Estos estudios permiten generar hipótesis, no comprobarlas!!.

5- **Ensayos Clínicos:**

En los **ensayos clínicos** el investigador reúne dos grupos de sujetos que presentan un cierto evento positivo (enfermedad). Somete a uno de los grupos a una intervención dada y al otro a otra intervención. Luego se compara la frecuencia de los resultados (mejoría, cura) de ambos grupos. Tanto los individuos como las comunidades pueden ser sometidas a la intervención.

Ejemplo:

Un grupo de niños presenta convulsiones febriles. Se asigna la mitad de ellos a un grupo que recibirán benzodiazepinas en régimen profiláctico, el otro grupo recibirá placebo. Se comparará al cabo de 2 años la frecuencia de recaídas en ambos grupos.

Este tipo de estudios provee una evidencia muy fuerte de causalidad, sin embargo, los aspectos éticos hacen que sean difíciles de practicar. Obviamente, sólo se pueden evaluar intervenciones con efectos potencialmente beneficiosos.

Otros términos que conviene aclarar:

Términos empleados en Estudios Experimentales (ensayos clínicos)

Dentro de los ensayos clínicos hay tres palabras que convendría aclarar:

- randomización
- ceguera
- control.

Muchas veces escuchamos: “se trata de un ensayo clínico controlado, randomizado doble ciego”. ¿A qué se refiere esto?.

Controlado

Es una traducción del término inglés “controlled”. Significa que en el estudio hay un grupo que recibe la intervención (tratamiento nuevo) y otro que no la recibe o que recibe el tratamiento habitual. Este último es el grupo de comparación, grupo control o en español grupo “testigo”.

Randomización Es un anglicismo originado en la palabra “random”, que significa al azar. La traducción más precisa sería aleatorización (de la palabra “aleatorio”, al azar). Sin hacer juicios sobre el uso de anglicismos, diremos que aleatorio y randomizado significan lo mismo.

¿Qué implica que un estudio sea randomizado? Sencillamente, en la teoría, que cada paciente ingresado al estudio tiene la misma probabilidad de ser asignado a cualquiera de los grupos de intervención. Es el procedimiento ideal para controlar la aparición de factores de confusión y cierto tipo de sesgos. La idea es que la única diferencia entre los grupos sea la intervención. Si asigno al azar a todos los participantes, las características de los mismos quedarán repartidas de manera homogénea entre los grupos (Esto se cumple cuando el número de sujetos es suficientemente grande).

Ceguera

Implica el desconocimiento por parte de los que intervienen en el ensayo clínico de qué intervención es la que se está empleando.

Esto evita cierto tipo de sesgos. El paciente puede tener muchas expectativas sobre el hecho de estar usando una droga nueva y esto puede hacerlo sobrevalorar los efectos benéficos de la misma. El investigador puede tener convicción de que el tratamiento nuevo es mejor que el anterior (de no ser así, probablemente, no llevaría a cabo la investigación). Esto puede hacer que tienda a ver mejores resultados en aquellos que recibieron el tratamiento nuevo. Esto se presenta sin que medie intencionalidad por parte del paciente ni del investigador. Para solucionar esto, y tener una valoración más objetiva de los resultados, se aplica la ceguera. Si tanto el investigador como el sujeto desconocen cuál es la intervención aplicada el ensayo es **doble ciego**. A veces esto es imposible de practicar, por ejemplo, si la intervención es un procedimiento quirúrgico o deja cicatrices o tiene efectos terapéuticos o colaterales muy notorios. En estos casos, el paciente y el investigador pueden conocer cuál es la intervención, pero se pide a un tercer observador que desconoce cuál fue la intervención aplicada, que evalúe los resultados. En general, se comparan una intervención nueva con una ya existente. Para mantener la “ceguera” cuando no hay tratamientos previos en uso se recurre al uso de placebo. Esto es, el grupo testigo en lugar de no recibir intervención alguna, recibe una intervención similar en forma a la que recibe el otro grupo, pero que no presenta efectos terapéuticos o los presenta en otra área.

Hemos terminado con la breve introducción a los diseños de estudios. Les proponemos ahora efectuar los ejercicios adjuntos.