

ACTIVIDAD 3

ANBA

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

Dr. Juan José López

El material que proponemos en este apunte es introductorio. Buscamos presentarles brevemente los diseños de estudios epidemiológicos clásicos y definir los términos para describirlos y que pueden ser de utilidad para la búsqueda bibliográfica. Definimos cómo se "arman" los diseños y señalamos brevemente sus pros y contras.

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.

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 un 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.

De esto se desprende que el diseño se elige de acuerdo con cuál sea el objetivo de la investigación, o sea, cuál es la pregunta que se pretende responder.

Empezaremos por definir algunas características de los diferentes diseños clásicos, ensayaremos una clasificación y describiremos someramente algunos diseños.

Existen muchas formas de clasificar los estudios epidemiológicos.

1. De acuerdo al grado de intervención por parte del investigador:

- **Observacionales:** Son aquellos estudios donde el investigador no manipula la exposición a cierto factor (intervención), sino que se limita a "observar" la realidad.

- **Experimentales:** En estos estudios el investigador manipula la exposición a cierto factor y posteriormente registra los resultados.

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.

2. Según la perspectiva temporal (entendida no en términos de tiempo calendario sino en función de las relaciones en el tiempo que establecen las estrategias con que se examinan las variables).

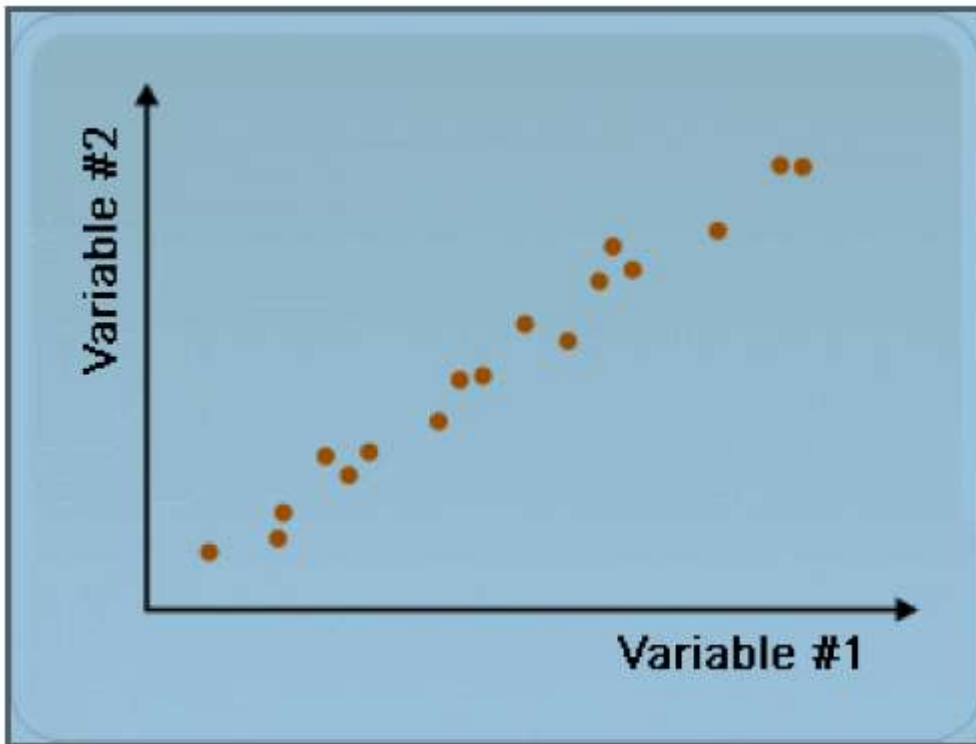
- **Estudios transversales:** Son aquellos estudios *descriptivos* que abordan el estudio de una o más variables tal como se presentan en un momento determinado. En ellos el tiempo calendario es sólo un instrumento que permite la recolección de la información (de hecho, su duración es muy variable, desde horas hasta años). Ejemplos de éstos son los estudios de prevalencia, los estudios de utilización de medicamentos, etc.

- **Estudios longitudinales:** Estos diseños se interesan por los *cambios en las unidades de observación a lo largo del tiempo* (eso los diferencia de los transversales). Ejemplos de este tipo de estudios son los estudios de crecimiento y desarrollo de cierta población de niños, los estudios de cohortes, los de casos y controles y los ensayos clínicos.

3. De acuerdo al objetivo del estudio y por lo tanto a la hipótesis que les da origen:

- **Estudios descriptivos:** Son aquellos que describen aspectos de la realidad. Estos estudios se realizan sobre una o más variables que son analizadas independientemente, esto es, no buscan relaciones entre ellas. Los estudios de incidencia o prevalencia de alguna enfermedad o de algún factor de riesgo, los estudios de utilización de medicamentos, los estudios de casos y series de casos, el estudio de las características demográficas de cierta población, el estudio del comportamiento de ciertos grupos de personas, etc. son ejemplos de estudios descriptivos. De acuerdo a la secuencia temporal, pueden (y suelen) ser transversales si registran la/s variable/s en estudio como se presentan en el momento de la investigación (como es el caso típico de los estudios de prevalencia). En cambio, si estudian la evolución de una o más variables, registrándolas a lo largo del tiempo y relacionándolas con él, serán estudios descriptivos longitudinales (como los estudios de crecimiento y desarrollo de un colectivo de niños a lo largo de un tiempo determinado).

- **Estudios correlacionales:** Estos estudios buscan descubrir relaciones simétricas entre dos o más variables. Este diseño pone en evidencia la magnitud en que los cambios en una variable corresponden a cambios en otro u otros factores. No permiten estudiar relaciones causales. Por ejemplo, un estudio que relacione el peso de los individuos (variable #1) y las cifras de tensión arterial (variable #2), o el consumo de café (variable #1) y el consumo de cigarrillos (variable #2) plantearía una relación como la que sigue:



- **Estudios explicativos o analíticos:** La noción de explicación está ligada, en el estudio de los procesos de salud-enfermedad, a la noción de causa o relaciones causales. Por esto, los estudios explicativos buscan desentrañar la dirección de una relación entre variables, o los factores determinantes de un hecho o fenómeno. Son diseños que se elaboran con el propósito de investigar posibles relaciones causa-efecto, en los que se espera que la acción de una variable independiente produzca ciertos cambios en la variable dependiente según lo previsto en la hipótesis correspondiente. Los estudios descriptivos o correlacionales pueden ser longitudinales o transversales. Los estudios explicativos solo pueden ser longitudinales, ya que el estudio de la causalidad requiere la certeza de que la causa precede al efecto.

4. De acuerdo a la secuencia entre los hechos y el inicio de la investigación:

- **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.

- **Estudios retrospectivos:** 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

Daremos un ejemplo con una misma pregunta para hacer notar las diferencias en los diseños:

¿Se asocia la hepatitis C a transfusiones sanguíneas?

o 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.

o 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.

o 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.

ALGORITMO Y CLASIFICACION DE ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS



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.

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.

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).

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 está 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 sobre representado con respecto al conjunto de enfermos; Por lo tanto las características que lo diferencia de la población general aparecerán como asociadas a la enfermedad.

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

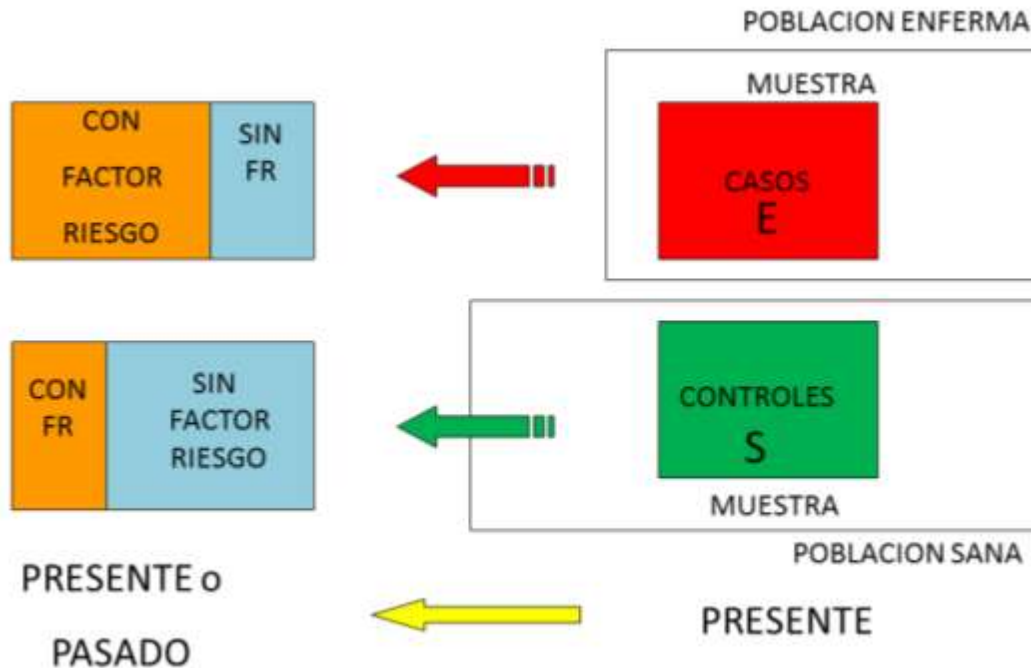
Un grupo de sujetos libres del evento de interés (sanos) que será el grupo control o testigo.

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

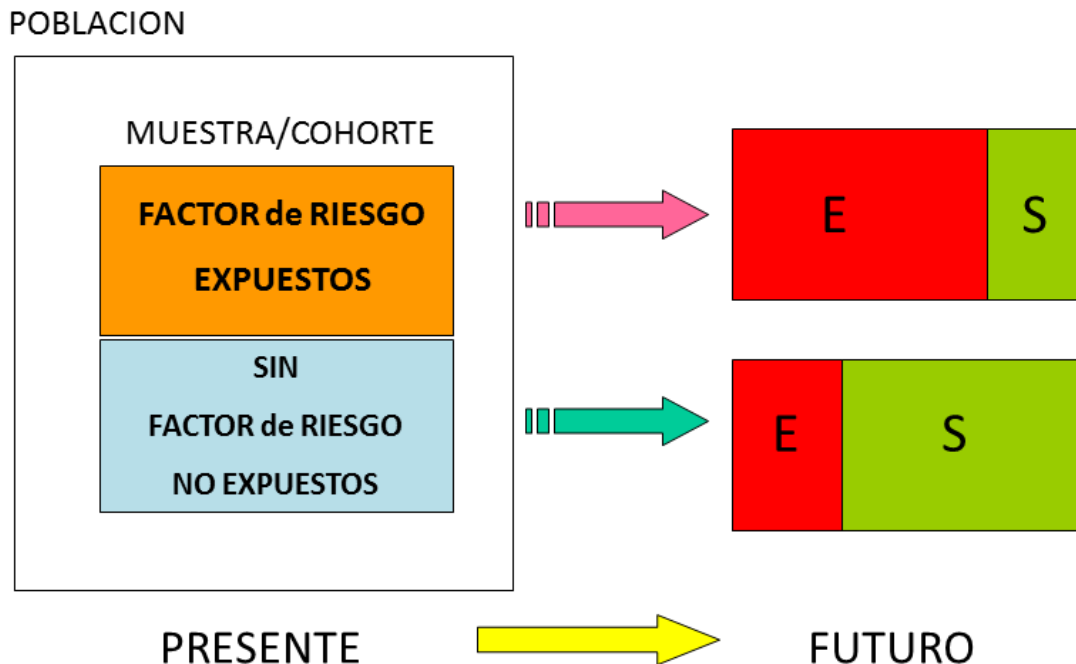
- Si el problema de salud en estudio es muy prevalente (mayor de 5%) el odds ratio no ofrece una estimación confiable del riesgo relativo
- No sirven para determinar otros posibles efectos de una exposición sobre la salud, porque se ocupan de un solo resultado
- Inapropiados cuando la enfermedad bajo 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.

3- Estudios de Cohorte:

En los estudios de cohorte el investigador reúne un grupo de sujetos libres del evento o enfermedad (resultado u 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

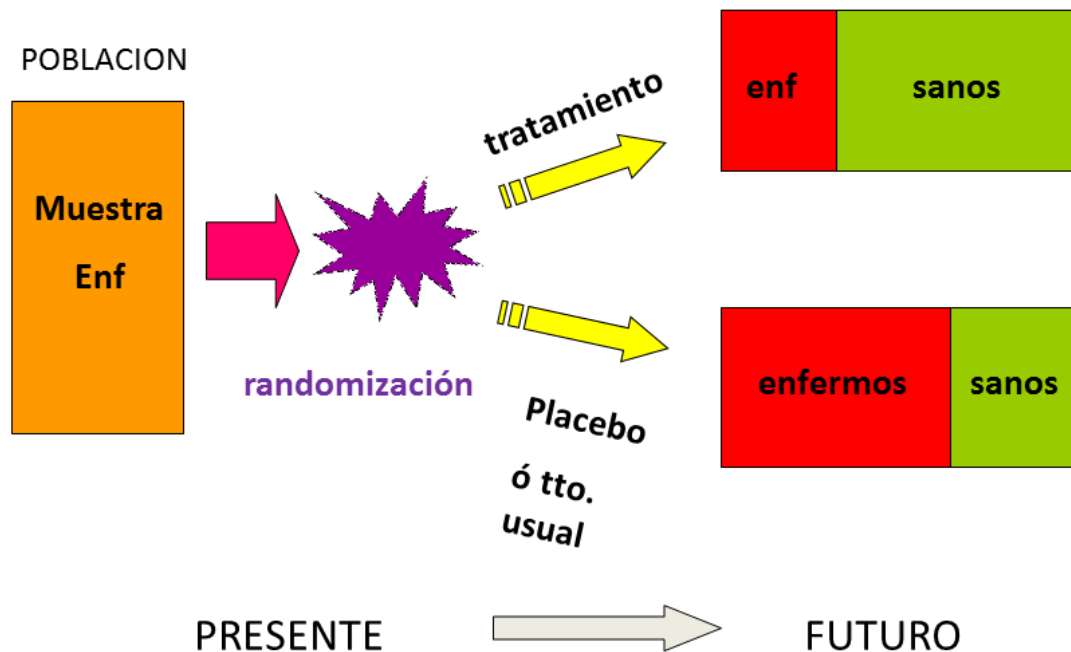
- Pueden ser muy costosos y requerir mucho tiempo, particularmente cuando se realizan de manera prospectiva.
- El seguimiento puede ser difícil y las pérdidas durante ese período pueden influir sobre los resultados del estudio.
- Los cambios de la exposición en el tiempo y los criterios de diagnóstico 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.

4- 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 sometidos 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):

- 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 o "Enmascaramiento". 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.