



MANUAL DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

■ DRA. MARÍA GUADALUPE ROMERO ANDRADE

Departamento de Epidemiología de Hospital San Felipe
Secretaría de Salud de Honduras
Sociedad Hondureña de Estudio y Tratamiento del Dolor

■ DR. ROBERTO HERNÁNDEZ GALICIA

Maestro en salud pública, México

■ DRA. INGRID CAROLINA GARAY ROMERO

Sociedad Hondureña de Estudio y Tratamiento del Dolor

■ DR. ROBERTO HERNÁNDEZ SAMPIERI

Universidad de Celaya



2016 McGraw-Hill Interamericana, S. A. de C. V.

Edición: Dra. Christian Paulina Mendoza Torres.

Fotografías: Mtro. Luis Fernando García Ramírez. Tomadas en la Universidad de Celaya, Guanajuato, México.

Portada: Lic. Mauricio Niño Mendoza.

DEDICATORIAS

A Dios

Ma. Guadalupe, Roberto, Ingrid y Roberto.

A Gabriela y Laura, hijas y hermana, que con grandes detalles han contribuido a la realización de este proyecto. Con especial agradecimiento a Gabriela, facilitadora del mismo.

Ma. Guadalupe e Ingrid Carolina

A la compañera y madre de toda una vida, Pola Sampieri Castelán.

Roberto y Roberto

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	7
LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA	8
¿PARA QUÉ ME SIRVE A MI COMO ESTUDIANTE DE MEDICINA SABER INVESTIGACIÓN?	8
DEFINICIÓN	9
TIPOS DE DISEÑO DE ESTUDIO	12
DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN DESCRIPTIVOS.....	14
SERIE DE CASOS.....	15
ESTUDIOS TRANSVERSALES.....	16
ASPECTOS CLAVES EN LOS ESTUDIOS TRANSVERSALES	18
MEDICIÓN DE LOS DISEÑOS TRANSVERSALES.....	19
VENTAJAS Y DESVENTAJAS	19
DISEÑOS ECOLÓGICOS.....	20
VENTAJAS Y DESVENTAJAS	21
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN ANALÍTICOS	21
ESTUDIOS DE COHORTES.....	21
ESTUDIO PROSPECTIVO DE COHORTES.....	22
ESTUDIOS RETROSPECTIVO DE COHORTES	22
¿CÓMO DESARROLLAR UN ESTUDIO DE COHORTES?	22
DEFINICIÓN DE RESULTADOS	25
MEDICIÓN DE LOS ESTUDIOS DE COHORTE	25
INCIDENCIA ACUMULADA	27
TASAS DE INCIDENCIA	28
ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES.....	29
SELECCIÓN DE PACIENTES	31
SELECCIÓN DE CONTROLES	32
ANÁLISIS	33
MEDIDAS DE ASOCIACIÓN O EFECTO	34
LA INFORMACIÓN SOBRE LA EXPOSICIÓN	35
LOS SESGOS	36
VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS DISEÑOS DE CASOS Y CONTROLES	36
DISEÑOS EXPERIMENTALES.....	38
CARACTERÍSTICA DEL DISEÑO EXPERIMENTAL CLÁSICO	41
ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO	42
FASES DE UN ENSAYO CLÍNICO.....	42
SELECCIÓN DE PARTICIPANTES	43
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	43
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	43
¿PORQUE SE REALIZA UN ENSAYO CLÍNICO?	46
FASES DE LA INVESTIGACIÓN	46
FASE 1.....	46
FASE 2.....	47
FASE 3.....	48
CONDICIONANTES PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO EN FASE III.....	48
ANÁLISIS	48
DISEÑOS CUASI EXPERIMENTALES	50
CARACTERÍSTICAS.....	50
OBJETIVOS, VENTAJAS Y DESVENTAJAS	51
CLASIFICACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA MÉDICO.....	52
ANÁLISIS	52
SESGOS	52

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN MÉDICA POR SU ALCANCE	53
EXPLORATORIOS	53
DESCRIPTIVOS.....	55
CORRELACIONALES.....	57
CAUSALES O EXPLICATIVOS	62
EL FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA	68
¿QUÉ AVANCES SE HAN DESARROLLADO PARA LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA?.....	69
NANOMEDICINA	69
¿QUÉ SON LOS NANO-ROBOTS?	71
DISEÑO DE NANO-ROBOTS	71
APLICACIÓN EN LA MEDICINA	71
ASPECTOS RELEVANTES.....	73
INVESTIGACIÓN GENÉTICA.....	73
ALZHEIMER Y ORIGEN ÉTNICO-RACIAL.....	75
ESÓFAGO DE BARRET.....	75
LA ENFERMEDAD DIVERTICULAR.....	77
DIABETES MELLITUS DE TIPO 2.....	78
LA GENÉTICA: FACTOR DE RIESGO.....	78
DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA.....	79
DISEÑOS DE CASOS Y CONTROLES.....	79
DISEÑOS DE COHORTE.....	79
DISEÑOS BASADOS EN FAMILIAS.....	80
EN RESUMEN.....	81
BIBLIOGRAFÍA	82

ÍNDICE DE CUADROS DE EJEMPLOS DE CASO, FIGURAS Y TABLAS

LISTA DE EJEMPLOS DE ESTUDIOS

ESTUDIO DE CASO	15
SERIE DE CASOS A	16
SERIE DE CASOS B	17
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN TRANSVERSAL	20
ESTUDIOS DE COHORTES A	25
ESTUDIO DE COHORTES B	29
DISEÑO DE CASOS Y CONTROLES	38
EXPERIMENTO NATURAL: JOHN SNOW Y EL CÓLERA	40
ESTUDIO DESCRIPTIVO	57
ESTUDIO CORRELACIONAL A	61
ESTUDIO CORRELACIONAL B	62
ESTUDIO CAUSAL	64
TRABAJO DE GABINETE O REVISIÓN ANALÍTICA DE LA LITERATURA CON FINES CAUSALES	65

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS DISEÑOS	13
FIGURA 2. ESTUDIOS CLÍNICOS MÁS UTILIZADOS	13
FIGURA 3. FASES EN EL DISEÑO TRANSVERSAL	17
FIGURA 4. ESQUEMA DE DISEÑO TRANSVERSAL	19
FIGURA 5. ETAPAS DE UN ESTUDIO DE COHORTES	23
FIGURA 6. ESQUEMAS DE ESTUDIOS DE COHORTES DE ACUERDO A LA OCURRENCIA DEL EVENTO	23
FIGURA 7. DISEÑO DE COHORTES	24
FIGURA 8. EJEMPLO DE LA INCLUSIÓN DEL TIEMPO	27
FIGURA 9. ESQUEMA DE KLEINBAUM PARA EL DISEÑO DE CASOS Y CONTROLES	30
FIGURA 10. ETAPAS DE UN ENSAYO CLÍNICO A	42
FIGURA 11. ETAPAS DE UN ENSAYO CLÍNICO B	45

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. RAZÓN DE MOMIOS (TABULACIÓN CRUZADA)	19
TABLA 2. 2X2 ENFERMEDAD POR FACTOR DE RIESGO	26
TABLA 3. EJEMPLO DE TABLA DE CONTINGENCIA PARA EL ANÁLISIS DE CASOS Y CONTROLES	30
TABLA 4. CAUSAS DE MORTALIDAD EN PAÍSES DE ALTO Y BAJO INGRESO EN 2008	59
TABLA 5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y SUS PROPÓSITOS DE ALCANCE CON EJEMPLOS Y LOS ESTUDIOS TAL VEZ MÁS CARACTERÍSTICOS	66

INTRODUCCIÓN

La medicina es una de las profesiones que requiere mayor actualización en forma permanente mediante la lectura analítica diaria, por lo que los investigadores, profesionales practicantes y estudiantes del ramo requieren de estar preparados para revisar trabajos rigurosos y que aporten conocimientos válidos y confiables. Una estructuración sólida es lo que le permite indagar en forma profunda y logrará discernir los estudios presentados en los artículos para aplicarlos en la práctica de su profesión (Alfonso y Rodríguez, 2004).

La investigación fortalece al médico por diferentes rutas, ya que esta permite conocer si el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de determinadas enfermedades que se aplican en un servicio médico o una acción de salud, se encuentran actualizados, son consistentes y los mismos constituyen criterios para mejorar la calidad de la atención. A su vez, robustece el conocimiento sobre la frecuencia, magnitud, vulnerabilidad y trascendencia de las enfermedades, así como su diferenciación, los factores de riesgo, los factores predisponentes y las formas preventivas de actuar, por lo que se valora la utilidad de estas medidas y la forma de abordarlas.

La investigación en salud también se apoya en la apreciación de la tecnología, la cual respalda a todo el proceso de indagación y vuelve más eficaces los abordajes de las diferentes enfermedades, realizando propuestas metodológicas que logran comunicar y, por ende, socializar a través de las publicaciones.

Los diferentes tipos de investigación que se describen no dependen en sí de la tecnología sino del planteamiento del problema de estudio, del conocimiento del enfoque, del método que se desarrolló, del análisis de los datos y de su interpretación, así como el hecho de que al momento de su comunicación logre llegar a la mayor cantidad de personas y provocar deleite en su lectura, pero sobre todo, mejoras en la salud integral de las poblaciones.



LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

¿PARA QUÉ ME SIRVE A MI COMO ESTUDIANTE DE MEDICINA SABER INVESTIGACIÓN?

Frecuentemente el estudiante de Medicina en los primeros semestres se pregunta: y a mí, ¿para qué me servirá aprender investigación? Y no pocos piensan que la investigación les será inútil en la práctica: cuando estén en el quirófano operando, al momento de dar consulta en un gabinete, al atender a un enfermo en el área de urgencias o al elaborar un diagnóstico clínico. Hay quienes tienen en su mente que la investigación es algo exclusivo para los responsables de probar nuevos medicamentos en laboratorios farmacéuticos, para los académicos y los investigadores de centros de indagación médica.

Todos los programas de formación de médicos contienen áreas relacionadas con la investigación, permitiendo con ello, desarrollar capacidades que le permitan explicar y sobre todo aplicar métodos específicos, que incluyen la observación, la comparación y el análisis. Sin embargo, el hecho mismo de ser médico, lo convierte en un ser privilegiado que realiza una serie de pasos planificados y fundamentados hasta concluir en el “arte” de investigar. Cada interrogatorio realizado a un paciente, cada duda, con respecto a un diagnóstico o grupo de diagnósticos, cada búsqueda relacionada con la ampliación del conocimiento que lo lleve a mejorar las condiciones de los pacientes, requiere que se realice todo un proceso de investigación.

Desde luego, conforme avanzan en sus estudios aprenden que efectivamente ciertos médicos dedican todo su tiempo o gran parte de este a realizar investigaciones científicas y generar nuevos conocimientos; pero también que todo médico ya sea general o especialista debe estar investigando permanentemente para mantenerse actualizado en cuanto a diagnósticos, tratamientos, enfermedades, nuevos virus, procedimientos y un sinfín de cuestiones. Hoy en día, es casi imposible concebir a un médico que no esté revisando periódicamente bases de referencias e información en medicina, revistas académicas del ramo y trabajos de investigación. Ello es parte del desempeño diario de la medicina.

Y para examinar y aplicar esos estudios a la propia práctica profesional se requieren tener conocimientos de diversas áreas de la investigación y del proceso de la misma. Imaginemos a un médico recién egresado que está tratando de gota aguda a un paciente y llega a sus manos un artículo producto de investigación científica donde se reportan elevados coeficientes de correlación entre ciertas variables relativas a los pacientes y este padecimiento, y él o ella no

tienen idea de que implica una $r=.73$ $p\geq .0001$ o tal valor de chi-cuadrada. La información no le servirá de absolutamente nada, ni siquiera podrá interpretar los resultados, mucho menos utilizarlos para contextualizar el estado de sus pacientes. Recurrirá solamente a lo que aprendió en sus estudios universitarios (información que con frecuencia se vuelve obsoleta porque el conocimiento cambia vertiginosamente en la época actual) o deberá preguntar a otros compañeros; o peor, tendrá que basarse en el ensayo y error (“adivinar y confiar en su suerte”).

Es por ello que los autores hemos generado este manual para ayudar al estudiante a adentrarse en el mundo de la investigación.



DEFINICIÓN

Investigar en medicina implica buscar respuesta a las preguntas que plantean los problemas de salud del ser humano y es por ello que debe estar siempre presente como una actitud en la práctica clínica cualquiera que sea la especialidad o el nivel asistencial puesto que la medicina cuestiona permanentemente nuevas interrogantes en su misión al servicio de la humanidad. Por lo tanto, se puede afirmar que la investigación es un imperativo moral para la comunidad que forman los profesionales de la salud y especialmente los médicos (Gómez, 2015).

El objetivo es satisfacer una necesidad, la cual puede ser tan variada como la misma medicina. Las necesidades básicas pueden ser:

- a) De diferentes pruebas y,
- b) Tratamiento o formas de prácticas (Coe, 2015)

Esta necesidad puede ser reconocida por los médicos, pacientes y la sociedad en su conjunto, mediante:

- Toma de decisiones y el mejoramiento de la calidad vida, incluyendo la salud.
- Identificación de soluciones óptimas para la salud.
- Integración de los sistemas que facilitan la prevención y preservación de la salud.
- Mejoramiento de la objetividad del análisis en la investigación.
- Minimizar los costos y maximizar las ganancias en materia de salud.
- Mejoramiento de la productividad médica.

La investigación médica se centra en problemas o fenómenos de salud (Bowling, 2014). Estos pueden ser cualquiera que comprometa la salud física o mental de los seres humanos, desde cáncer hasta enfermedades infecciosas, accidentes (de tránsito, en el hogar, etcétera) o el abuso de sustancias (tabaco, alcohol, medicamentos, drogas...).

Otras definiciones relevantes en el área de investigación en medicina son:

Investigación clínica: proceso de búsqueda y generación de conocimiento que incluye aunque sea en forma mínima y/o incidental la participación de seres humanos y/o sus productos como sujetos de estudio (Pérez Tamayo, 2005).

Salud pública: la ciencia y práctica de proteger, fomentar y mejorar la salud de una comunidad o población. La salud pública incluye la medicina preventiva, la educación para la salud, el control de enfermedades transmisibles y aquellas de evolución prolongada, el desarrollo de políticas públicas de salud y la generación de infraestructura (Guest, 2015). La salud pública tiene como una de sus metas principales proteger y mejorar la salud de una comunidad o población, así como descubrir maneras de prevenir la morbilidad y mortalidad en ella (Bailey y Handu, 2013).

Lo anterior puede lograrse, entre otras acciones, mediante esfuerzos de prevención y sensibilización, infundiendo una cultura sanitaria a la población y educando permanentemente en esta materia, programas de monitoreo y control de toda clase de enfermedades, la aplicación de políticas gubernamentales y la optimización de la infraestructura en salud (hospitales, equipos médicos, centros de investigación, agua potable, etcétera). La investigación desempeña un papel crucial en ello debido a que tales acciones se fundamentan en estudios rigurosos que les proporcionan la información necesaria para su adecuada implementación.



Investigación en salud pública: uso de técnicas de investigación sistemáticas para la toma de decisiones en los programas para la obtención de un resultado específico (Wilkinson y Marmot, 2003). La investigación en salud pública es por naturaleza empírica, crítica, sistemática y multidisciplinaria y refleja la compleja interacción entre la biología humana y la conducta, los factores ambientales (incluyendo los sociales) y las enfermedades.

La investigación en medicina se encuentra relacionada con la *investigación epidemiológica*, siendo considerada la epidemiología como una herramienta para el estudio de diferentes enfermedades o eventos relacionados con la salud, especialmente cuando se busca evaluar la repercusión de estos en el ámbito de la población (Hernández-Ávila, Garrido-Latorre y López-Moreno, 2000). Desde luego, abarca el estudio de los determinantes y la distribución de la frecuencia de enfermedades en una población (Jacobsen, 2011), así como su evolución (vigilancia epidemiológica).

Hoy en día, la epidemiología no se limita a estudiar tipos de enfermedades, sino que reconoce la naturaleza biológica y psicológica, así como multicausal de las enfermedades, adoptando una visión holística de la salud pública.

Debido a que la gran mayoría de los patógenos más dañinos ha sido identificada, diversos investigadores se han enfocado en examinar los determinantes sociales, culturales y estructurales de la salud, tales como el nivel socioeconómico, el origen étnico y el acceso a los servicios de salud, así como los conductuales. También, en las últimas décadas los aspectos genéticos han sido

incorporados en los estudios epidemiológicos de toda índole, a partir del desciframiento completo del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) humano y su secuencia a principios del actual milenio, como resultado acumulado de varias investigaciones durante el Siglo XX y el conocido Proyecto Genoma Humano implementado por el Departamento de Energía y los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos de Norteamérica.¹

Los diferentes diseños de investigación epidemiológica proveen información de distinta naturaleza. Se requiere conocer las fortalezas y limitaciones de cada tipo de diseño, de estudio, el que se aplica a un particular propósito de investigación. Los fines más comunes que se requieren considerar son los siguientes:

- Describir la prevalencia del problema de salud.
- Identificación de causas de problemas de salud (investigación etiológica).
- Evaluación de intervenciones, incluyendo prevención y tratamiento.

En la figura 1 se incluyen diversas tipologías de diseños de investigación en medicina y ciencias de la salud en general.

TIPOS DE DISEÑOS DE ESTUDIO

- A) Estudios observacionales.
- B) Estudios experimentales.

En los estudios observacionales, el investigador captura, sistematiza y analiza toda la información que recolecta, pero no modifica a la población (humana, animales) que han sido sometidos a la observación. En una investigación experimental, el investigador interviene para cambiar algo (ejemplo: le suministra un medicamento o un tratamiento al paciente) y después observa qué sucede.

A nivel clínico, los estudios que más frecuentemente se utilizan son los que se muestran en la figura 2.

¹ Recordemos que ciertos rasgos dependen de un solo gen, mientras que otros son productos de combinaciones de varios genes. Puesto que cada individuo tiene aproximadamente 25 000 genes distintos, las posibilidades de combinaciones e interacciones son enormes (Duker, 2013).

Figura no. 1. Clasificación de los diseños.

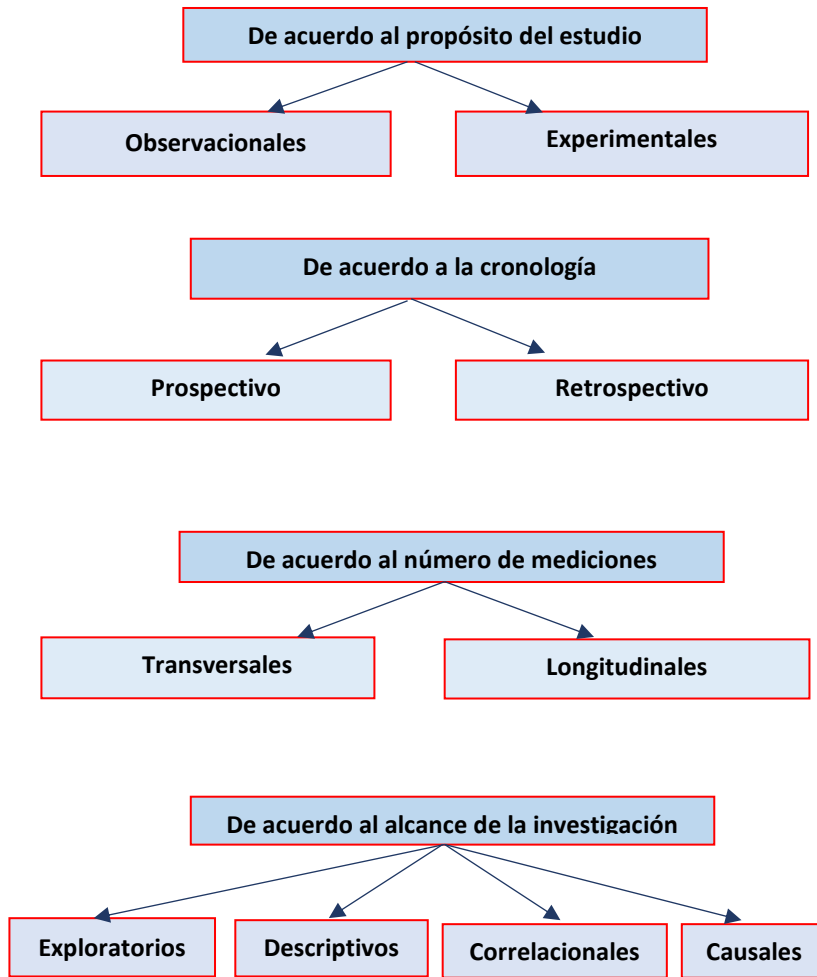
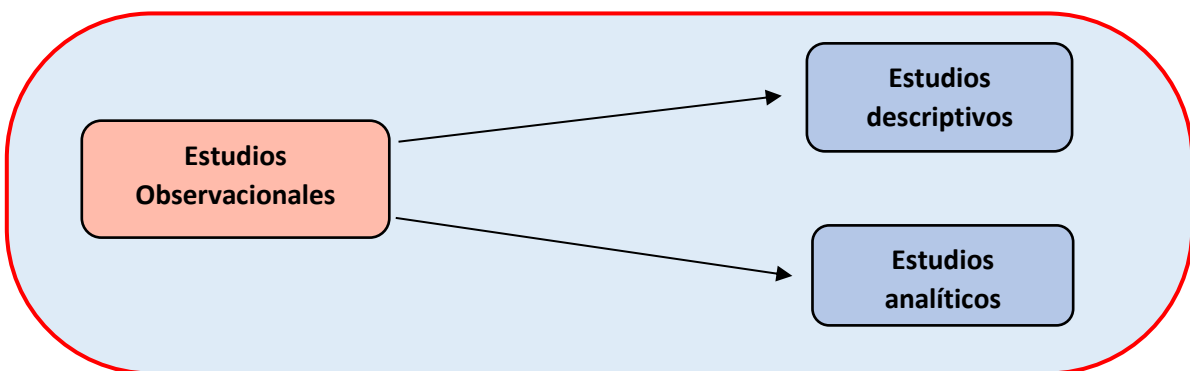


Figura no. 2. Estudios clínicos más utilizados.



EN UN ESTUDIO OBSERVACIONAL, NO HAY INTERVENCIÓN.

Algunos ejemplos de estudios observacionales son:

- a) La descripción de un efecto de una exposición que no es escogida en forma aleatoria. Tal sería el caso del efecto del hábito de fumar.
- b) La vigilancia epidemiológica. Por ejemplo, el índice endémico de las enfermedades infecciosas.
- c) El conocimiento del nivel de adherencia de una intervención.
- d) Investigaciones cuyo primer paso es para determinar factores de riesgo.

¿Cuándo se debe realizar estudios observacionales? ¿Qué tipo de estudios observacionales existen?

Los diseños de investigación observacionales se pueden dividir en dos grandes grupos:

- 1. DESCRIPTIVOS.
 - a) Reporte y la serie de casos.
 - b) Estudios transversales.
 - c) Los estudios ecológicos.
- 2. ANALÍTICOS.
 - a) Estudios de cohortes ya sean retrospectivos o prospectivos.
 - b) Estudios de casos y controles.
 - c) Pruebas diagnósticas.

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN DESCRIPTIVOS

Se denomina de esta forma al estudio que se efectúa en medicina en el cual se realiza un reporte detallado de síntomas, signos, restados de tratamientos, complicaciones del tratamiento y seguimiento de pacientes en forma individual en el que se enfatiza la característica por la cual se realiza el reporte.

EJEMPLO DE ESTUDIO DE CASO

Área: Ginecología.

Autores: Luis Ángel Sequeiro Rojas y Adriana Montero Alfaro.

Instituciones: Programa de Atención Integral en Salud/Universidad de Costa Rica.

Fuente: *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*.

Año, volumen, número y páginas: 2007, LXIV (579), 71-75.

Miomatosis uterina en una mujer joven, nulípara

Se trata de CNP, femenina de 38 años de edad, costarricense, vecina de San Pedro Montes de Oca, ama de casa, soltera, hija única con seguro voluntario, quien vive con su padre solamente. Con antecedentes personales de “hiperglicemias” en control en la clínica Moreno Cañas, cada 2-3 meses, sin tratamiento farmacológico. Sin antecedentes no patológicos de importancia.

Antecedentes gineco-obstétricos: con menarca a los 11 años, ciclos menstruales regulares, sin dismenorrea, núbil, nulípara, con fecha de la última regla del 6 de febrero del 2004. Sin antecedentes quirúrgicos de importancia. Con antecedentes heredo familiares de diabetes mellitus en un tío paterno, cáncer gástrico en la madre y un tío materno, ya fallecidos. Consulta al servicio de medicina general por primera vez en el año de 2004, por control de sus niveles de glicemia, ya que en la clínica la valoran periódicamente.

El examen físico muestra: Presión arterial 130/90, IMC 37.6 para obesidad grado 2, estatura de 157 cm y peso de 92.7 Kg. Cooperadora, hidratada, eupneica, deambula por sus propios medios, activa; abdomen se observa globoso y levemente, peristalsis no audible y a la palpación una masa de bordes no definidos con exactitud, que abarca desde la pelvis hasta más allá de la cicatriz umbilical, de aproximadamente 20x20 cms., indolora, de aspecto duro y leve móvil. Resto del examen físico.

El Resto del examen físico, normal.

- SERIE DE CASOS

Estudio descriptivo que identifica una serie de casos clínicos con diagnóstico o características similares y contribuyen con información que genera nuevas hipótesis enmarcado en el momento actual de lo que se conoce el estado mórbido que se está dando a conocer y que surge de la revisión de la literatura. La contribución de estos estudios es que permiten estudiar o describir exposiciones, enfermedades o situaciones muy poco frecuentes, ya que la investigación parte de casos identificados, sin considerar su incidencia o prevalencia.

EJEMPLO DE SERIE DE CASOS A

Área: Pediatría.

Autores: Juan Antonio Pérez, Marcelo Zamorano, Margarita Torres, Ana Fuentes, Morelia Mancilla

Instituciones: Subdepartamento de Cirugía Adultos, Hospital Clínico Regional de Valdivia. Instituto de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

Fuente: *Revista Chilena de Cirugía*.

Año, volumen, número y páginas: 2009, 61 (1), 21-26.

Cáncer de tiroides pediátrico (serie de casos)

El cáncer de tiroides en edad pediátrica es extremadamente infrecuente y tiene un comportamiento biológico diferente al adulto. El objetivo de este estudio es analizar la experiencia quirúrgica local en los últimos 27 años. Se efectuó un estudio de serie de casos describiendo las características anatomoclínicas, quirúrgicas, resultados del tratamiento y condición actual de los pacientes analizados mediante estadística descriptiva, realizando una curva de supervivencia con Método de Kaplan Meier. Se intervinieron quirúrgicamente 8 pacientes por cáncer tiroideo, 6 del género femenino y 2 del masculino con edad promedio de 13 años (9 a 15 años). Cinco tenían antecedentes familiares de patología tiroidea. Cuatro presentaron al momento del diagnóstico linfadenopatías metastásicas cervicales, ninguno evidenció invasión sistémica. Todos presentaban estado eutiroideo. El diagnóstico histopatológico concluyó carcinoma papilar en siete casos y medular en uno. Se realizó tiroidectomía total en cuatro pacientes. En cuatro se practicó linfadenectomía cervical. No hubo complicaciones posoperatorias inmediatas. En cinco se complementó con radioyodoterapia. Una paciente desarrolló recidiva regional. Al término del estudio siete llevan vida normal.

- ESTUDIOS TRANSVERSALES

Estudio observacional que se realiza para establecer la presencia o ausencia de enfermedad, investigándose a su vez, la exposición o no, en un mismo momento en el tiempo. Se les conoce como estudios de prevalencia (Donis, 2013).

Se les llama estudios transversales porque la información de las diferentes variables que interactúan representa lo que está pasando en un solo momento del tiempo. Se les relaciona con muchos términos los que son intercambiables entre sí pero no todos son sinónimos. Ejemplos: cuestionario de investigación, herramienta de investigación, investigación transversal.

El énfasis en este tipo de estudio es que los sujetos están siendo observados en un momento determinado del tiempo. Este diseño no tiene grupos de comparación. Los resultados de estos estudios es la producción de estimaciones de la prevalencia de la población con la característica de interés (HHS, 2012).

EJEMPLO DE SERIE DE CASOS B

Área: Pediatría

Autores: Juan Antonio Pérez, Marcelo Zamorano, Margarita Torres, Ana Fuentes y Morelia Mancilla.

Instituciones: Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile

Fuente: *Revista Chilena de Cirugía*.

Año, volumen, número y páginas: 2009, 61 (1), 21-26.

Cáncer de tiroides pediátrico (caso)

Una paciente con carcinoma medular esporádico falleció 7 años después de la cirugía a causa de metástasis pulmonares y hepáticas. El seguimiento promedio de los cánceres papilares fue de 165 meses (108 a 320 meses). El cáncer de tiroides en edad pediátrica se asocia a una supervivencia prolongada, incluso en etapas avanzadas. La extensión de cirugías en los carcinomas debe considerar factores pronósticos como tamaño o extensión del tumor primario, presencia o ausencia de metástasis y ciertamente, experiencia o buen juicio del equipo quirúrgico.

Figura. 3. Fases en el diseño transversal.





Aspectos claves en los diseños transversales

- El estudio debe estar totalmente definido antes de iniciarlo.
- El proceso requiere una precisa definición del atributo o condición que se va a investigar (enfermedad, exposición o cualquier otro evento o fenómeno relacionado con salud).
- La población “fuente” debe estar identificada.
- Si no existen condiciones financieras para el estudio de toda la población, se debe muestrear.
- Indaga sobre la presencia de la exposición o del evento una vez conformada la población en estudio (Hernández-Ávila, Garrido-Latorre y López-Moreno, 2000).
- Solo se hace una medición en el tiempo en cada sujeto en estudio.
- No se puede estimar la incidencia o resulta muy complejo (Bailey y Handu, 2013; Donis, 2013).
- Tampoco es posible examinar las relaciones temporales entre la exposición y el resultado. En estos estudios la prevalencia y no la incidencia es el principal foco de atención y la exposición y el desenlace son obtenidos en el mismo momento del tiempo, así la relación temporal entre ellos es incierta. Ejemplo: la Encuesta de Salud y Nutrición de la población de Estados Unidos (Health Interview Survey and Health and Nutrition).
- El número de eventos así como la proporción de participantes con la exposición están determinados por la frecuencia con que ocurren estos en la población elegible y por lo tanto quedan fuera del control del investigador.

Medición de los diseños transversales

- Prevalencia.
- Razón de momios (ver tabla 1).

Tabla no. 1. Razón de momios (tabulación cruzada).

	Expuestos	No expuestos	RM= razón de momios o razón de productos cruzados (Odd ratio).
Casos	a	b	
Controles	c	d	

$RM = a*d/b*c$

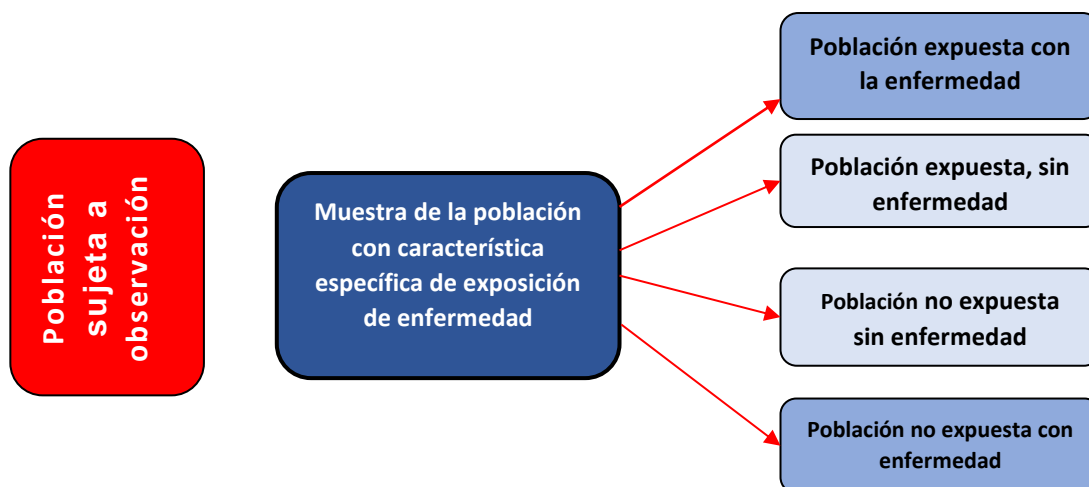
Ejemplos de investigación con el diseño de investigación transversal son la prevalencia de infección por hepatitis B, la prevalencia de mujeres fumadoras, etcétera.

Ventajas y desventajas

Las ventajas de estos estudios son:

- Son estudios menos costosos y de realización más rápida que otros diseños
- La población de estudio son todos los miembros de un grupo pequeño definido que procede a partir de una muestra de un grupo más grande (University of Michigan, 2010).
- Suelen ser representativos de una población más que de una sub población más pequeña.

Figura no. 4. Esquema de diseño transversal.



EJEMPLO DE DISEÑO DE INVESTIGACIÓN TRANSVERSAL

Autores: Débora Natalia Marcone, Santiago Manuel Vidaurreta, Alejandro Ellis, Jorge Ekstrom, Diego Cukier, Cristina Videla, Guadalupe Carballal y Marcela Echavarría.

Instituciones: Departamento de Pediatría, Unidad de Virología y Laboratorio de Virología, CEMIC Hospital Universitario y Departamento de Pediatría, Sanatorio Mater Dei.

Fuente: Revista *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Año, volumen, número y páginas: 2011, 109 (4), 296-304/296.

Infección respiratoria aguda viral en niños menores de cinco años: Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son la mayor causa de hospitalización en edades extremas de la vida. Objetivos: identificar los agentes etiológicos de IRA viral en niños < 5 años hospitalizados y ambulatorios; describir estacionalidad y características clínico-epidemiológicas de la enfermedad. Población y métodos: estudio descriptivo, transversal y multicéntrico en dos centros privados de Buenos Aires en niños con IRA alta y baja. Se registraron antecedentes, cuadros clínicos y estudios virológicos. Resultados: se estudiaron 347 pacientes, 235 hospitalizados, 112 ambulatorios. Los hospitalizados fueron menores que los ambulatorios (8 vs 19 meses, $p < 0,001$, presentaron más frecuentemente bronquiolitis (74% hospitalizados vs 5% ambulatorios). Solo la edad se asoció significativamente a hospitalización ($p = 0.01$). Se identificó etiología viral en 8% de los hospitalizados y 57% de los ambulatorios. El virus más frecuente fue rinovirus seguido de virus respiratorio sincitial. En pacientes hospitalizados la mediana de hospitalización fue de 3,5 días. Requirieron cuidados intensivos 25 (11%) pacientes y 7 (3%) recibieron asistencia ventilatoria mecánica.

- DISEÑOS ECOLÓGICOS

Denominados también de conglomerados. En este tipo de estudios la unidad de análisis son los clusters (ver Hernández-Sampieri, Fernández y Baptista, 2014), los cuales están constituidos por grupos poblacionales, comunidades, regiones, estados o países.

Lo que caracteriza a este tipo de estudios es que se cuenta con la información sobre la exposición y el evento para todo el conglomerado en su totalidad pero se desconoce la información a nivel de individuo.

En los diseños ecológicos se asigna la misma exposición (exposición promedio) a todo el conglomerado aun cuando se ignore o no se considere la variación individual. Para medir el evento, se atribuye la totalidad de los eventos al conglomerado, a la exposición promedio registrada al interior del grupo y posteriormente se compara el promedio de exposición con la frecuencia relativa de los eventos que se presentan en él.

Permiten estudiar grandes grupos poblacionales en poco tiempo y con un costo relativamente bajo ya que existen estadísticas vitales recolectadas con fines de vigilancia epidemiológica o económica. Su utilidad básica es para sugerir relaciones hipotéticas entre los fenómenos investigados que posteriormente se verificaran con estudios más rigurosos. Pueden utilizar bases de datos secundarias.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Ventajas

- Son sencillos de realizar.
- Posibilitan estudiar grandes grupos poblacionales o grandes regiones.
- Se realizan por medio de estadísticas vitales y otros registros nacionales.
- Pueden considerar factores sociales, comunitarios o grupales que sean relevantes.

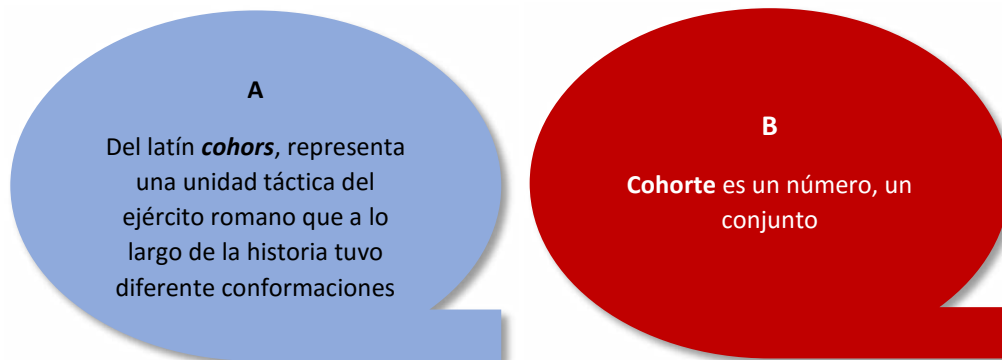
Desventajas

- No permiten establecer relaciones causales.
- No se tiene información sobre factores de confusión por lo que no se pueden corregir resultados.
- No se logra identificar cuáles individuos expuestos desarrollaron el evento de interés y cuáles no (Hernández, 2009).
- Un reto es la precisión en las mediciones a la exposición y los resultados.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN ANALÍTICOS

- ESTUDIOS DE COHORTES

Estos estudios tienen dos significados:



Es el mejor método para determinar la incidencia y la historia natural de una condición. El estudio puede ser prospectivo, retrospectivo y en algunas ocasiones dos cohortes se comparan.

Los estudios de cohortes son aquellos en los cuales los sujetos de estudio se eligen de acuerdo a la exposición que interesa investigar. Se escoge a un *grupo expuesto* y a un *grupo no expuesto* y se siguen en el tiempo para comparar entre ambos grupos algún evento o fenómeno de salud que sea de interés. Se les conocían de diferentes formas: como estudios longitudinales porque se realizaba más de una medición a través del tiempo. Se les denominaba prospectivos porque implicaban el futuro en la cual eran seguidos los sujetos de estudio; también se les llamaba de incidencia ya que se relacionan con la medida de los nuevos casos del evento de estudio a lo largo del tiempo. Actualmente se les conoce como estudios de cohorte (Lazcano-Ponce, Fernández, Salazar-Martínez y Hernández-Ávila, 2000).

Estudio prospectivo de cohortes

En los estudios **prospectivos de cohortes** un grupo de personas son escogidas por no tener la condición de interés (ejemplo: infarto de miocardio) (ver figura 5). El investigador mide una cantidad de variables que son relevantes para el apareamiento de la condición en estudio. Durante un periodo de tiempo se observan a las personas que se encuentran incluidas en la muestra para ver si desarrollan la condición de interés. En los estudios de cohorte individuales, las personas que no desarrollan la condición de interés son utilizadas como grupo de control interno.

Cuando se utilizan dos grupos de cohortes, un grupo ha sido expuesto o tratado de acuerdo a la condición de interés y el otro grupo no, utilizando a este último como grupo de control externo.

Estudio retrospectivo de cohortes

Utiliza datos que han sido recolectados para otros propósitos. El método es el mismo, pero el estudio es realizado *posthoc* (expresión latina que significa posterior al hecho). El período de investigación es de varios años, pero el tiempo para completar el estudio es el que se requiere para recolectar y analizar los datos (Mann, 2015).

¿Cómo desarrollar un estudio de cohortes?

- a) Si hay disponibilidad de los datos en forma continua, un diseño retrospectivo es el método más rápido.
- b) Si se requiere un estudio de alta calidad y los datos no se encuentran disponibles, un estudio prospectivo es el requerido.

Figura no. 5. Etapas de un estudio de cohortes.

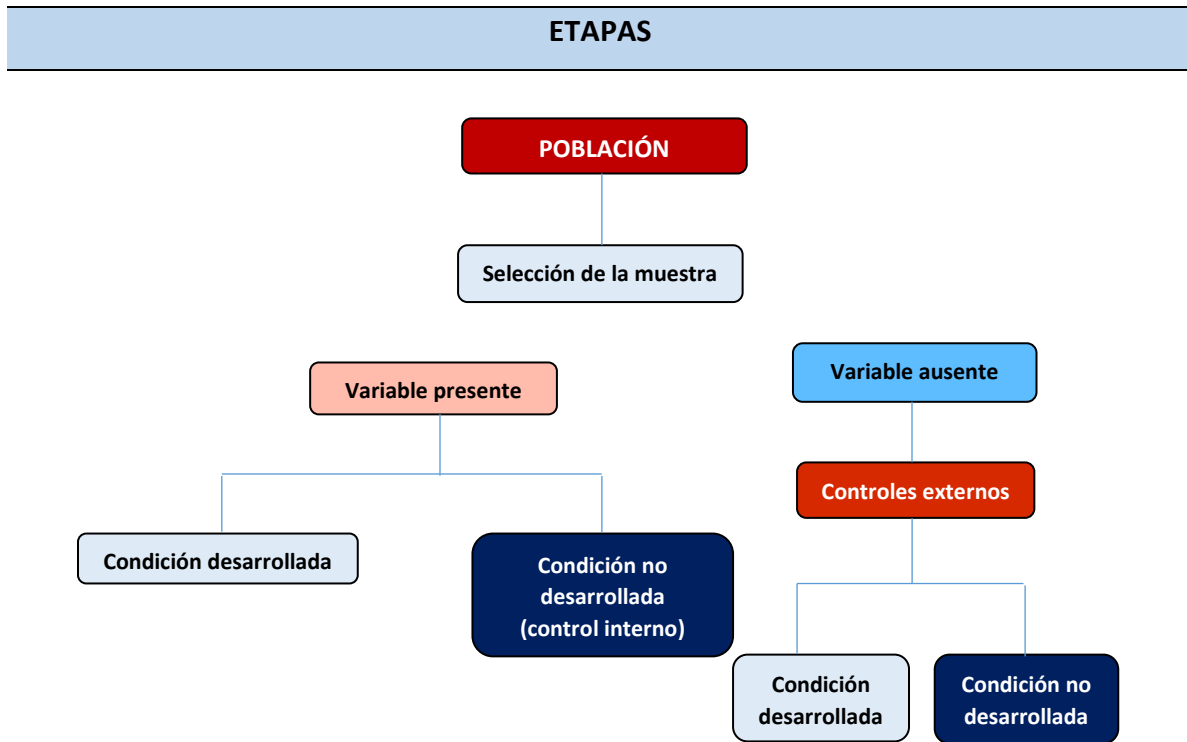


Figura no. 6. Esquemas de estudios de cohortes de acuerdo a la ocurrencia del evento.

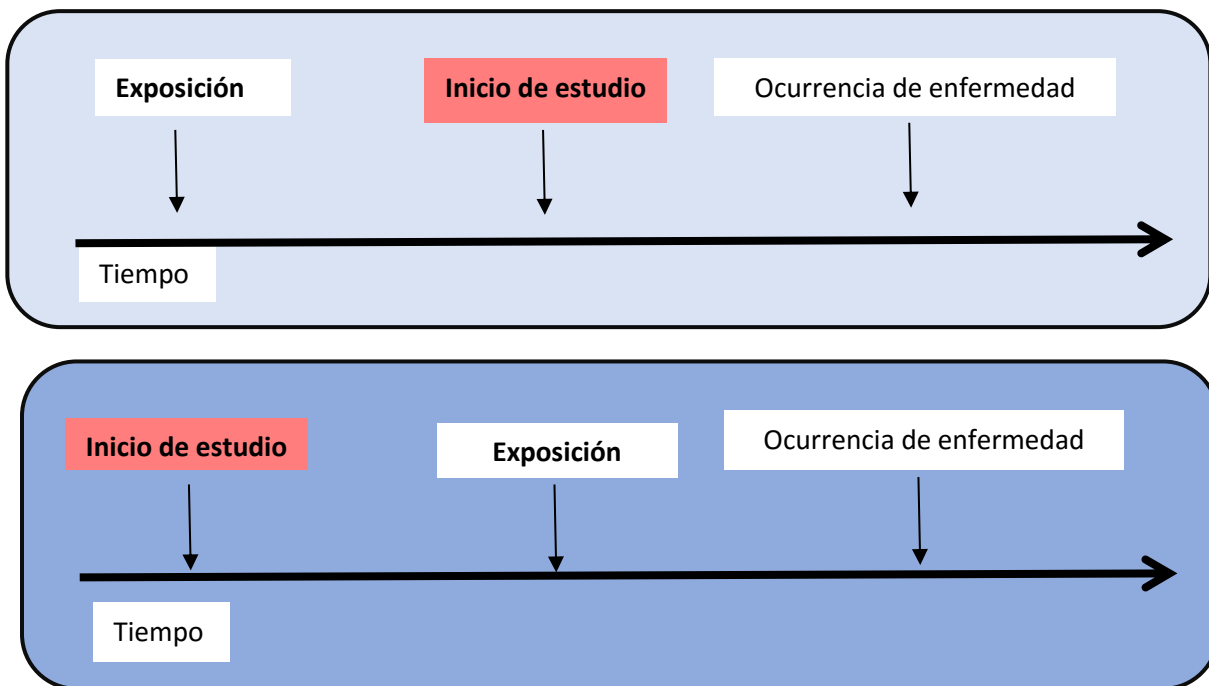
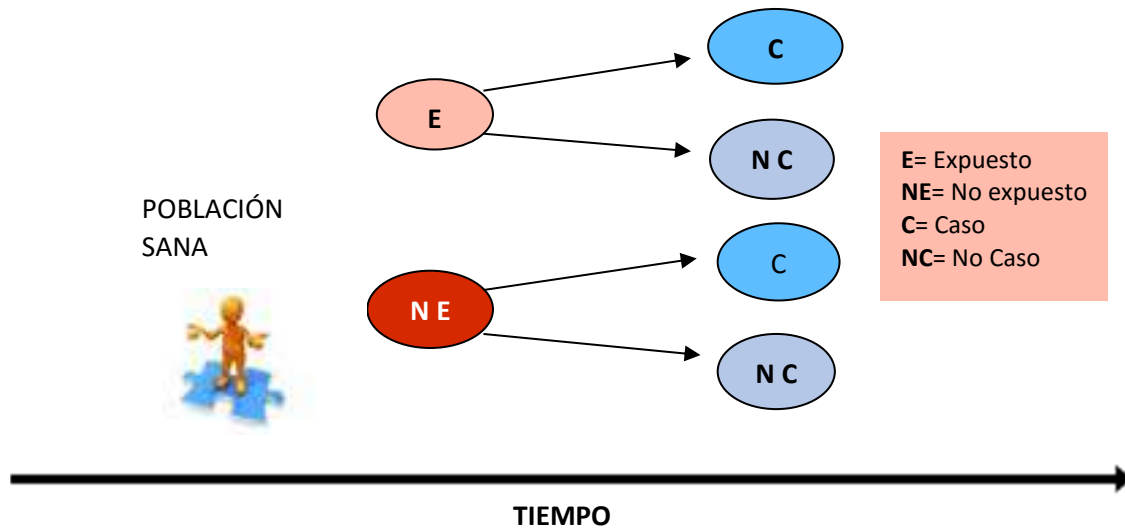


Figura no. 7. Diseño de cohortes.²



En la cohorte prospectiva, las medidas de asociación utilizadas son: Riesgo Relativo y Razón de Momios o Razón de Productos Cruzados (Odd Ratio).

Aspectos claves en los estudios de cohortes:

- Describen la incidencia (casos nuevos) o la historia natural de la enfermedad.
- Puede direccionar el orden temporal de exposición y resultados.
- La presencia o ausencia del factor de riesgo se determina antes de que los resultados ocurran.
- Analiza predictores (factores de riesgo) lo que permite el cálculo del riesgo relativo.
- Interesa tanto a los aspectos clínicos como a los de salud pública.
- La medición de la exposición es la principal actividad de los estudios de cohorte.
- Las variables que pueden confundir son el principal problema de este diseño.
- Las causas potenciales de sesgo en este diseño son la selección y las pérdidas durante el seguimiento.

² Cabe enfatizar la diferencia entre diseño y estudio. El diseño implica la planificación de la investigación y el estudio constituye una serie de actividades a las que recurre el método epidemiológico para profundizar el conocimiento de temas relacionadas con la salud. Cuando se habla de diseño la literatura se refiere a los procedimientos y métodos por los cuales se seleccionan los sujetos, se recoge y analiza la información y se interpretan los datos (Castilla, 2009).

EJEMPLOS DE ESTUDIOS DE COHORTES A

- El estudio de Framingham de enfermedades cardiovasculares (profundizado más adelante). Se inicia en 1948. Identifica factores comunes que contribuyen a enfermedades cardiovasculares. Los investigadores reclutaron a 5209 y mujeres de entre 30 y 62 años en la primera ronda. En 1971, el estudio reclutó una segunda generación, 5124 hijos del primer grupo y algunos esposos. En el año 2002, se inicia una tercera fase con el reclutamiento de una tercera generación de participantes, nietos del grupo original que incluyó a 4095 participantes
- El seguimiento a los japoneses que sobrevivieron a la bomba atómica, hecho a partir de 1946. Se ha realizado un seguimiento de alrededor de 120 000 individuos seleccionados entre los residentes de Hiroshima y Nagasaki identificados en el censo nacional de 1950 entre los que se incluyeron a 94 000 supervivientes de la bomba atómica y 27 000 individuos no expuestos.

Cohorte retrospectiva:

- Estudio ocupacional de la anilina y la pintura en el año 1954.

Definición de resultados

- El resultado primario es todo resultado que se relaciona con la exposición.
- Resultados relacionados con el tiempo: muertes de personas que se encuentran en el grupo de seguimiento.
- Ocurrencia de la enfermedad en personas que se encuentran en el grupo de seguimiento*
- Repetir la medición.
- Resultados secundarios: otros resultados que son de interés y que pueden corroborar los hallazgos que conforman el hallazgo principal.

Medición de los estudios de cohorte

Las medidas que se utilizan en epidemiología son el riesgo y la tasa. El riesgo se expresa a partir de la incidencia acumulada y se parte de la situación más simple y es aquella en la que *NO HAN EXISTIDO PÉRDIDAS*. Para ello, se representan a los sujetos participantes en el estudio mediante una tabla de doble entrada de 2 x 2 o llamada también *tetracórica* similar al siguiente esquema de la tabla 2.

Tabla no. 2. Tabla 2X2 Enfermedad por factor de riesgo.

	ENFERMEDAD		TOTAL
	+	-	
FACTOR DE RIESGO +	a	b	n1
	c	d	n0
TOTAL	m1	m0	N

Las casillas de la tabla son mutuamente excluyentes. Un individuo no puede ser contabilizado en más de una casilla. Si un sujeto pertenece a la cohorte expuesta será contabilizado en la casilla a. Si por el contrario, este sujeto no contrae la enfermedad será colocado en la casilla b.

De igual forma, se procederá con los individuos no expuestos. Una vez clasificados los sujetos, se procederá a calcular la IA (Incidencia acumulada) —**estimación del riesgo**— en cada una de las cohortes. La incidencia acumulada es la proporción de sujetos que desarrollan la enfermedad en una cohorte de individuos susceptibles en un tiempo dado (Gálvez Vargas, 1992).

Para interpretar adecuadamente un riesgo es necesario mencionar el tiempo de seguimiento, ya que el valor de la incidencia acumulada tiende a aumentar a 1 conforme este periodo es mayor. Si pasa tiempo suficiente la probabilidad de ocurrencia de cualquier evento aumenta (Pérez Gómez, 2009).

La incidencia acumulada se mide sobre una **cohorte**, la que es una población **fija o cerrada**. Estas poblaciones no permiten la entrada de nuevos miembros, solo salidas: mueren, desarrollan la enfermedad.

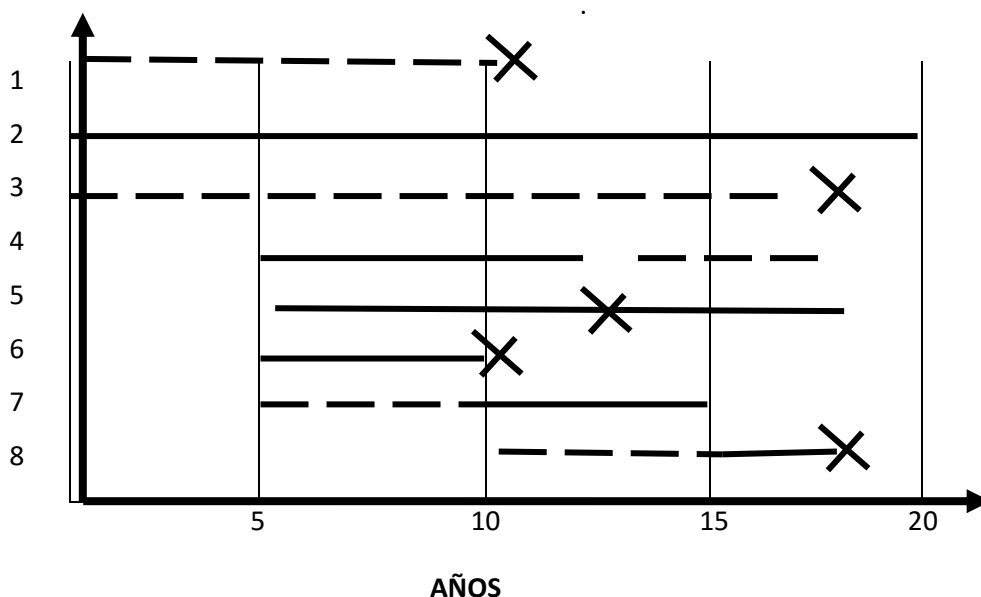
La tasa de incidencia basada en denominadores tiempo- persona permite analizar datos obtenidos del seguimiento de las poblaciones. La tasa de incidencia se define como el número de casos nuevos por cada unidad persona- tiempo de observación.

$$TI = \text{número de casos nuevos} / \text{No. de personas-tiempo en observación}$$

El número de personas-tiempo se obtiene sumando los tiempos en observación que cada sujeto de estudio está en riesgo de ocurrencia del evento que se trata de medir. El denominador es bidimensional compuesto por el tamaño de la población y por la cantidad de tiempo de observación.

La inclusión del tiempo (temporalidad) ofrece una medida de la “velocidad” con que ocurre una enfermedad en la población (Pérez Gómez, 2009) (ver ejemplo en la figura 8).

Figura no. 8. Ejemplo de la inclusión del tiempo.



CLAVE DEL CUADRO
 X = Infarto de miocardio
 ---- : cantidad tiempo- persona en observación
 _____ : persona en riesgo

En la figura anterior, se representa el seguimiento por un período de 20 años a una hipotética población de ocho personas para medir tasa de incidencia de infarto de miocardio (X). La cantidad de persona- tiempo en observación que aporta el paciente número 1, es de 10 años; la persona no.2 está en riesgo 20 años; la persona no. 3, 17.5 años; la no. 4, 12.5 años; la persona no. 5, aporta 7.5 años en riesgo; la no. 6, 5 años; la no. 7, 10 años; la no. 8, aporta 7.5 años. Todo suma 90 años de observación en riesgo, por lo que la tasa de incidencia es de $5/90 = 0.056$ año⁻¹, 6 casos por cada 100 personas-año (Pollán y Pérez Gómez, 2009).

Incidencia acumulada

- Incidencia del grupo de expuestos en contraste con la incidencia del grupo de no expuestos (a y c)= $a/a+c$.
- Incidencia de la enfermedad entre los no expuestos (b y d)= $b/b+d$.

- Se calcula la RIA (Razón de Incidencia Acumulada) estimándose la incidencia del grupo expuesto entre la incidencia del grupo no expuesto:

$$RIA = \frac{a/a+c}{b/b+d}$$

La Razón de Incidencia Acumulada (RIA) es una medida de asociación entre el evento y la exposición.

Tasas de incidencia

Cuando el estudio presenta pérdidas en el seguimiento (por diferentes razones entre las que se encuentran muerte de los sujetos, cambio de domicilio, falta de financiamiento), los tiempos de seguimiento son desiguales. Para medir los diferentes tiempos de seguimiento desiguales se utiliza el análisis basado en tiempo-persona. Se estima el promedio de tiempo contribuido por la totalidad agregándose seis meses del tiempo de entrada y seis meses del tiempo de salida y doce meses más por todas las entradas y salidas.

Al cuantificar el tiempo-persona de seguimiento para cada participante que se está investigando, el denominador cambia a una dimensión de tiempo (años- persona, horas-persona), permitiendo estimar la tasa de incidencia en una unidad de tiempo determinada.



EJEMPLO DE ESTUDIO DE COHORTES B

Autor: National Heart, Lung, and Blood Institute/Universidad de Boston

Fuente: Recuperado de la página web del propio estudio

(<https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>)

History of the Framingham Heart Study (Historia del Estudio del Corazón Framingham)

El estudio de Framingham de enfermedades cardiovasculares iniciado en 1948 es un buen ejemplo de este diseño. Alrededor de esa época tal población tenía 28 000 habitantes y la asociación entre la arterioesclerosis y la cardiopatía isquémica coronaria no pasaba de ser una sospecha. La comunidad fue elegida para la realización de un estudio de cohorte longitudinal que, entre otras cuestiones, pretendió indagar sobre los factores causales de la cardiopatía isquémica coronaria.

La investigación inició reclutando a una muestra (cohorte original) de 5 209 hombres y mujeres de Framingham, cuyas edades oscilaban entre los 32 y 62 años, y quienes no habían desarrollado síntomas de ninguna enfermedad cardiovascular o padecido un ataque al corazón o accidente cerebrovascular. Al cohorte original se le hizo un monitoreo evolutivo (exámenes médicos cada dos años). En 1971 se adicionó a la investigación a sus hijos (a este segundo grupo se le denominó offspring cohort). Asimismo, en 1994 se agregó un cohorte multicultural (bautizado como Omni) y en 2002 a la tercera generación del cohorte original. Un año después (2003), se incluyó un segundo grupo multicultural Omni y a los cónyuges de la cohorte “offspring” y el estudio prosigue.

A través de los años, el seguimiento riguroso de los participantes, condujo a la identificación de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, así como a información confiable y válida sobre los efectos de estos riesgos, tales como la presión arterial, los niveles de colesterol y los triglicéridos, el género, la edad y los rasgos psicosociales (Framingham Heart Study, 2015). Hacia principios de 2015, el estudio había generado poco más de 2 830 artículos publicados.

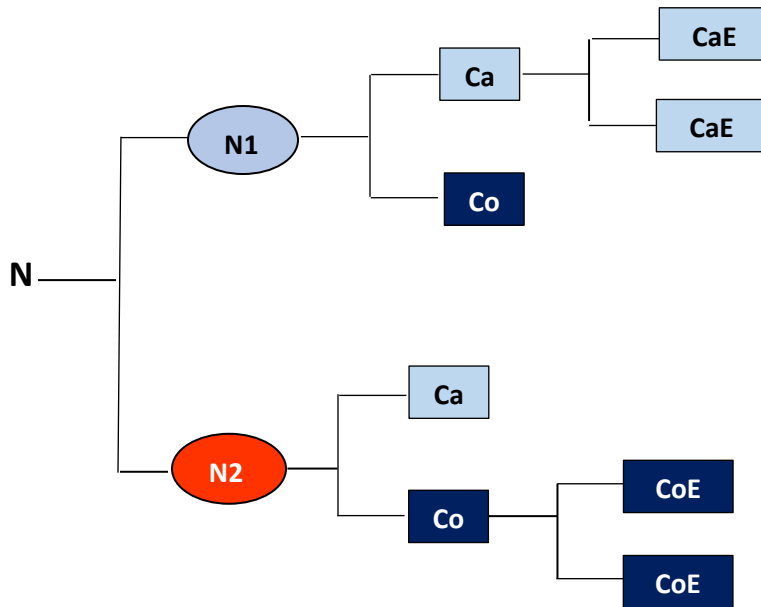
ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Este diseño de investigación se identifica como un diseño específico en los años 50's en los trabajos reportados por J. Cornfield y N. Mantel y W. Haenszel, los que proporcionaron las primeras bases metodológicas y estadísticas para su aplicación y análisis. En los años setenta, Olli Miettinen establece la concepción de este tipo de estudios presentando las bases teóricas que establecen la relación estrecha entre este tipo de diseño y los estudios de cohorte (Lazcano-Ponce et al., 2004).

Tales estudios identifican a las personas que han tenido un evento o enfermedad (casos) y a un grupo de personas que no lo han desarrollado (controles) y que son idealmente una muestra aleatoria de la población general de la que se originaron los casos. Se realiza una comparación de

los enfermos y los sanos con respecto a la frecuencia con que el atributo se encuentra presente o si es de carácter cuantitativo, qué niveles alcanza en cada uno de los grupos (Universidad Carlos III de Madrid, 2015). Un ejemplo histórico son los estudios de caso introducidos en los años 50 para probar la relación entre el fumar y el cáncer de pulmón (Guest, 2015). En la figura 9 se esquematiza el diseño en cuestión.

Figura no. 9. Esquema de Kleinbaum para el diseño de casos y controles.³



De acuerdo al esquema de la muestra N1, se toman los casos y de la muestra N2 se toman los controles. Una vez que se han cuantificado los casos y los controles que se expusieron y no se expusieron al factor de riesgo que se pretende evaluar, los datos suelen consignarse en una tabla de contingencia como la siguiente (tabla 3).

Tabla no. 3. Ejemplo de tabla de contingencia para el análisis de casos y controles.

	Casos		Controles	
Expuestos	A	B	ni	
No expuestos	C	D	n0	
	mi	m0	n	
	Marginales fijos			

³ Adaptado de Gómez-Gómez, Danglot-Banck, Huerta-Alvarado y García (2003, p. 258).

Selección de pacientes

La adecuada selección de pacientes es importante para la validez del estudio. La población fuente, definida como aquella de donde provienen los casos, además de ser utilizada para la elección de los controles que deben ser representativos de la población que no desarrollaron el evento o fenómeno (muestra), para así evitar el estudiar a toda la población. Como señalan Gómez-Gómez et al. (2003, p. 258):

Tanto casos como controles deben tener representatividad, simultaneidad y homogeneidad. **La representatividad** se refiere a que los casos sean todos los existentes en un lugar y tiempo determinados y los controles deben de representar a lo sujetos de esa misma población que se pueden convertir en casos. **La simultaneidad** significa que se obtuvieron a los controles en el mismo tiempo del que surgieron los casos. **Homogeneidad** significa que los controles se deben de obtener de la misma cohorte de donde surgieron los casos independientemente de la exposición bajo estudio.

El caso consiste en un conjunto de criterios estándar para decidir si un individuo debiera ser clasificado como caso por ser poseedor de la condición de salud que interesa (Dicker, 2002).



La selección de los casos se realiza de acuerdo al diagnóstico y tal como aparecen en el sistema de registro utilizado, es decir, la población de casos queda compuesta principalmente por casos nuevos de diagnóstico reciente.

Se pueden elegir a los casos existentes en un punto en el tiempo, es decir, a los casos prevalentes o casos sobrevivientes al momento de iniciar el estudio. Para realizarlo, debemos de tomar en cuenta:

a) Utilización de casos incidentes con períodos de exposición o latencia prolongados. Este tipo de casos tiene ventajas en comparación con los casos prevalentes:

- Se puede disminuir el sesgo de memoria porque el sujeto puede recordar la experiencia pasada por ser más reciente.
- La supervivencia no está condicionada por los factores de riesgo como pudiera ocurrir en los casos prevalentes.
- Es menos probable que el estatus de enfermedad puede modificar la exposición que se está estudiando.

b) Utilización de casos prevalentes con períodos de exposición prolongados. Los casos prevalentes pueden ser incluidos especialmente cuando no se dispone de casos nuevos porque la enfermedad es muy rara y tiene baja letalidad y cuando la exposición no modifica el curso clínico (sobrevida) de la enfermedad, como es el caso de enfermedades de predisposición genética.

c) Utilización de casos incidentes y períodos de exposición muy cortos. Un ejemplo sería un brote de intoxicación alimentaria (Lazcano-Ponce et al., 2004).

d) Utilización de casos prevalentes. Selección de casos existentes (nuevos y anteriores) en una población en un período de tiempo breve.

Selección de controles

- a) Los controles son personas que no tienen la enfermedad o condición.
- b) Los controles deben ser representativos de la población en la cual surgieron los casos (conocida como población de origen) de tal forma que si un control desarrolla la enfermedad serían incluidos como caso en el estudio.
- c) Los controles también deben ser capaces de otorgar una buena estimación del nivel de exposición que se esperaría en esa población.

- d) Existen distintas fuentes para seleccionar los controles. Pueden ser elegidos de las mismas instituciones o conglomerados que los casos: escuelas, lugares de trabajo, hospitales, familiares, amigos o vecinos de los casos o al azar a partir de la población de origen.
- e) Los investigadores pueden seleccionar múltiples controles por caso para aumentar la probabilidad de identificar asociaciones significativas (puede ser hasta tres controles por caso).



Análisis

Se realiza a través de medidas de frecuencia y estadísticos descriptivos, de asociación (incluyendo la evaluación de la significancia estadística de la asociación encontrada y el tamaño de efecto) e impacto potencial.

Las medidas de frecuencia que se obtienen no son de enfermedad, ya que se ven influenciadas directamente por la cantidad de controles, de tal manera que a mayor cantidad de controles por caso, menor sería la aparente frecuencia de la enfermedad sin que esto refleje en forma alguna lo que ocurre en la población fuente.

Las medidas de frecuencia que pueden ser obtenidas a partir de un estudio de casos y controles son las de frecuencia de exposición y las preguntas serían: ¿Cuál es la frecuencia con la que se presenta la exposición en los enfermos?, ¿Cuál es la frecuencia con la que se presenta la exposición en los individuos sanos? (Gómez-Gómez et al., 2003).

- a) Prevalencia de la exposición en la población estudiada= n_i/n
- b) Prevalencia de la exposición en los casos= a/m_i
- c) Prevalencia de la exposición en los controles= b/m_o

Medidas de asociación o efecto

Cuantifican la presencia y magnitud de la asociación entre el factor de interés y el resultado mediante la razón de momios o razón de productos cruzados conocida también como razón de posibilidades, de suertes, de ventajas (*Odds ratio*), señalando la probabilidad de que una persona enferma (caso) haya estado expuesta al factor de estudio, con respecto a la probabilidad de que una personas sana (control) lo haya estado y, considerando esto, la interpretación es en términos de las veces más de riesgo que tiene una persona de enfermarse cuando estuvo expuesta al factor de interés en comparación con las personas que no estuvieron expuestas (Gómez-Gómez et al., 2003):

$$RM = ad/bc$$

Cuando la razón de momios es mayor que 1, indica que el factor en estudio se comporta como un factor de riesgo.

Cuando la razón de momios es menor de 1, el factor de estudio se comporta como un factor protector.

Cuando la razón de momios es igual a 1, la interpretación será que no existe correlación entre el factor de interés y la enfermedad, problema de salud o evento.

También se puede realizar el análisis cuando el evento se considera determinado por el azar. En este caso, se requiere:

- a) Aplicación de una prueba de hipótesis de Mantel y Haenszel utilizando una tabla de contingencia 2x2, es decir tanto la variable dependiente como la independiente (factor

de riesgo en evaluación) son nominales dicotómicas y tienen dos opciones de respuesta cada una. La fórmula de acuerdo con Gómez-Gómez et al. (2003, p. 61) es:

$$X = (a d) - (b c) / \sqrt{mimomino/n-1}$$

El resultado de Chi cuadrada de Mantel y Haenszel es una prueba de hipótesis y por lo tanto se debe contrastar de la siguiente forma:

- Si la hipótesis es nula indicaría que no existe asociación significativa entre el factor de interés y el evento resultado aun cuando la razón de momios de un resultado diferente a la unidad.
- La hipótesis alterna indica que sí existe asociación significativa desde el punto de vista estadístico entre el factor de interés y el evento resultado y que la razón de momios es diferente a la unidad.

$$H_0 = RM = 1$$

$$H_a: RM \neq 1$$

La hipótesis nula será rechazada si el resultado obtenido es ± 1.96 cuando la probabilidad de rechazar la hipótesis nula siendo verdadera es menor de 5% ($p < 0.05$), lo cual es aceptable en un estudio observacional e indica que la asociación encontrada mediante la razón de momios no es debida al azar.⁴

- Cuando la $X < \pm 1.96$ (en negativo o en positivo, por las características de las pruebas de significancia) no hay evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula pero tampoco se acepta por lo que es posible que la asociación encontrada en la razón de momios está influida por el azar. Esto no significa que no exista correlación sino que no fue posible identificarla.
- Otra forma de evaluar el azar es mediante el cálculo del intervalo de confianza al 95% que indicará el rango en el que fluctúa la asociación encontrada.

La información sobre la exposición

Se puede obtener de las siguientes fuentes:

- a) Para la obtención de la información sobre historia de exposiciones pasadas (en forma retrospectiva) se realiza a través de encuestas personales, telefónicas, expedientes o mediante cuestionarios autoadministrados.

⁴ Este tema es ampliado por Hernández-Sampieri et al. (2014), capítulo 10.

- b) A partir de personas próximas (familiares, amigos) a los sujetos incluidos en el estudio cuando estos no son capaces de proporcionarla (por ejemplo, niños pequeños o adultos muy mayores con demencia senil). El uso de informadores indirectos es muy útil cuando la enfermedad tienen una elevada letalidad y en los que la serie de casos es muy pequeña.
- c) Debe emplearse tanto en los casos como en los controles la validación de la información sobre la exposición comparando la dada por una muestra de individuos participantes en el estudio con la ofrecida por su correspondiente informador indirecto.



La elección de la fuente de la información depende de la exposición que se quiere medir. Ejemplo: si se desea determinar el número de cigarrillos y el tiempo de fumador de una persona, lo mejor es preguntárselo directamente al individuo ya que esta información no suele estar en la historia clínica.

Los sesgos

Algunos de los sesgos potenciales en esta clase de diseños son:

- ✚ De memoria. Este tipo de diseño ha sido en ocasiones criticado a causa de que la información sobre la exposición se recoge retrospectivamente posibilitando el sesgo de memoria. Suele ocurrir en la investigación de enfermedades graves o cuando suponen un fuerte trauma psicológico como en el caso de las malformaciones congénitas. La presencia y magnitud de este sesgo varía según la exposición.
- ✚ Del entrevistador. Puede aparecer cuando el investigador tenga conocimiento del grupo al que pertenece el individuo al que está entrevistando y del objetivo del estudio. Ocurre cuando se pregunta con más detalle a los casos que a los controles. Lo preferible es que el encuestador sea alguien ajeno al equipo que ha diseñado el protocolo.

Ventajas y desventajas de los diseños de casos y controles

Ventajas

1. La mayor ventaja es el grado de información que ofrecen, ya que se puede estudiar un gran número de casos de una enfermedad. Esta ventaja aumenta cuando se examinan

enfermedades poco frecuentes o novedosas (como lo fue en su momento el VIH y la influenza H1N1).

2. Permite evaluar varios factores de riesgo de forma simultánea y la existencia de interacciones entre ellas.
3. Es un diseño eficiente ya que se realiza en mucho menos tiempo y con un costo menor que los estudios de cohorte.

Desventajas

1. Existe un riesgo elevado de la introducción de sesgos tanto en la selección de los grupos como en la información que se obtiene sobre los factores de riesgo.
2. No proporcionan una estimación directa de la incidencia ni de la prevalencia de una enfermedad, ya que la proporción de los participantes en el estudio que tienen la exposición está determinada por el investigador y no por la proporción que existe en la comunidad.
3. No son un buen diseño para el estudio de más de una enfermedad en forma simultánea (Argimon y Jiménez-Villa, 2012).
4. Es muy difícil establecer relaciones temporales.
5. La validez externa es una cuestión muy compleja y frecuentemente no se puede establecer (Reynolds y Guest, 2015).



EJEMPLO DE DISEÑO DE CASOS Y CONTROLES.

Título original: Tobacco use and risk myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: A case-control study.

Autores: Theo Koon K., Stephanie Ounpuu, S. Hawken, M. R. Pandey, V. Valentin, D. Hunt, R. Díaz, W. Rashed, R. Freeman, L. Jiang, L., X. Zhang y S. Yusuf.

Instituciones: Population Health Research Institute, McMaster University-Hamilton Health Sciences.

Fuente: *The Lancet*.

Año, volumen, número y páginas: 2006, 368 (9536), 647-658.

Riesgo de infarto de miocardio y el uso de tabaco (Estudio InterHeart).

Es un estudio de casos y controles con 27 089 participantes llevado a cabo en 52 países en el que se eligieron los casos entre 1 152 pacientes con un primer infarto agudo de miocardio sin shock cardiogénico ni enfermedad crónica importante emparejada con controles de edad y género semejantes.

Hallazgos: los fumadores presentaron un riesgo tres veces mayor de presentar un infarto no mortal que los no fumadores (OR de 2.95; IC de 95%: 2.77-3.17 <0.0001).

DISEÑOS EXPERIMENTALES

Dentro de este tipo de diseños se incluyen:

- a) Ensayos clínicos aleatorizados.
- b) Diseños cuasi- experimentales.

La característica principal de los diseños experimentales es que el investigador asigna en forma aleatoria a la exposición, intervención o tratamiento en cuestión, de acuerdo a su planteamiento del problema. La exposición o intervención constituye un esfuerzo planeado que se implementa para prevenir o mejorar la historia natural de una enfermedad o problema de salud (Bailey y Handu, 2013, p. 33). Tal esfuerzo puede ser un medicamento, un procedimiento quirúrgico, un tratamiento psicológico, la implementación de una ley sanitaria, un régimen nutricional, un programa de rehabilitación, una campaña en medios de comunicación para promover cierto aspecto de salud, una acción de vacunación colectiva, etcétera.



Desde el punto de vista de la temporalidad, estos diseños son prospectivos y por el número de observaciones sucesivas que se realizan durante la investigación, representan estudios longitudinales. A diferencia de las investigaciones observacionales, los diseños incluyen poblaciones homogéneas que pueden ser comparables en cuanto a su condición de enfermedad y características biológicas y sociodemográficas. Las unidades de análisis pueden ser individuales o grupales (clusters o conglomerados).

En los diseños experimentales el investigador, además de definir y manipular la intervención, determina los criterios de inclusión y exclusión de los participantes o casos que integrarán el estudio, incluyendo el o los grupos de control (que no reciben la exposición, intervención o tratamiento). Debe precisar cuáles son las condiciones del grupo experimental y de control, la dosis o intensidad del estímulo, tratamiento o intervención y el periodo de seguimiento a los grupos. En cuasi-experimentos, hay cuestiones que son parte del diseño pero que no pueden manipularse. Por ejemplo, podemos tener una comunidad donde se administra una vacuna (grupo experimental 1, con intervención) y otra donde se utiliza otra vacuna (grupo experimental 2, con

intervención), además de una tercera donde no se vacuna (grupo de control, sin intervención); pero sería muy difícil manipular la alimentación y otros elementos similares. A estos solamente podemos observarlos o medirlos y asociarlos. Bailey y Handu (2013) lo ejemplifican con los estudios de John Snow realizados en el Siglo XIX en Londres sobre el cólera. Este investigador podía comparar pero no manipular la fuente del agua, que era la misma para quienes contrajeron y no contrajeron la enfermedad (ver siguiente ejemplo).

UN EJEMPLO DE EXPERIMENTO NATURAL: JOHN SNOW Y EL CÓLERA.

A mediados del Siglo XIX, en Inglaterra y más específicamente en Londres, se produjeron epidemias de cólera a gran escala. En ese entonces había diferentes hipótesis sobre la etiología de esa enfermedad y cómo se transmitía. Algunos consideraban que se contagiaba por contacto directo con un enfermo o sus pertenencias, mientras que otros opinaban que ciertas condiciones atmosféricas (por ejemplo, los vientos) transmitían de un lugar a otro el cólera (Cerde y Valdivia, 2007). John Snow, un médico, fundamentándose en el registro de las defunciones por cólera que ocurrieron entre 1848 y 1849, se percató de que en los distritos del sur de Londres la tasa de mortalidad era significativamente mayor que la del resto de la ciudad (8,0 y 2,4 defunciones por mil habitantes, respectivamente) (Cerde y Valdivia, 2007). Además, de que los pobladores de esas áreas consumían agua de lugares donde el líquido estaba altamente contaminado.

Así, Snow postuló la hipótesis que precisaba que “el cólera se transmitía mediante la ingestión de una ‘materia mórbida’ invisible, la cual debía actuar a nivel de los intestinos, produciendo un síndrome diarreico agudo con deshidratación severa” (Cerde y Valdivia, 2007, p. 332). La materia se reproducía y eliminaba en las deposiciones, mismas que terminaban en el agua que bebían los habitantes y estos se contagiaban.

Sin embargo, gran parte de la comunidad médica rechazó la hipótesis. Pero durante 1854, en la urbe londinense se desató otra gran epidemia de cólera. Los habitantes de ciertos barrios del sur extraían el agua de bombas y tomas públicas conectada al río Támesis, en el cual se vertían desechos fecales. Una de esas bombas se ubicaba en la calle Broad, y al comparar el agua vertida por esta con el agua suministrada por otras bombas, descubrió que la primera estaba contaminada y que la mayoría de las víctimas habían extraído el vital líquido de ella (73 de los 83 casos de cólera se abastecían de la bomba de la calle Broad, falleciendo 61) (Cerde y Valdivia, 2007). Así, demostró que tal bomba era la fuente de la epidemia en el distrito de Soho (Reynolds y Guest, 2015 y Doval, 2003).

Finalmente, Snow logró que la bomba fuera clausurada, con lo cual disminuyó notablemente la incidencia de casos de cólera y validó su hipótesis. Pese a ello, con el tiempo se volvió a abrir la bomba, y en 1866 otra epidemia de cólera brotó, hecho que junto a otras indagaciones terminaron con especulaciones y la aceptación por parte de la comunidad médica de la época de la hipótesis original de Snow.

Características del diseño experimental clásico

- Tiene como uno de sus objetivos centrales determinar los efectos de una intervención, la exposición, tratamiento o estímulo experimental.
- Existe control de las condiciones bajo estudio y se realiza con la selección de sujetos o participantes.
- También se controlan: la forma en como el tratamiento es administrado, la manera en que las observaciones son obtenidas y los instrumentos usados para realizar las mediciones.
- Los criterios de interpretación deben ser uniformes y lo más homogéneos posible.
- Debe de haber una maniobra de intervención bajo estudio y al menos un grupo control. En este sentido, en diversos tipos de diseños se pueden observar o descubrir ciertas características o efectos en común, pero sin grupo de comparación no es posible demostrar que esas características o consecuencias son específicas para los casos y resultados de interés.
- Los participantes en el estudio deben ser asignados en forma aleatoria a los grupos de intervención. Es decir ningún investigador, clínico participante o sujetos de estudio deben de participar por sí mismos en la decisión del tratamiento que ellos recibirán.



- La población de sujetos de estudio debe estratificarse en sub grupos por diversos factores como la edad, género, grupo étnico, nivel socioeconómico y severidad de la condición clínica estudiada con el fin de restringir las comparaciones a los individuos que forman parte del mismo subgrupo.
- Se requiere que el evento de interés sea perfectamente definido y cuantificado antes y después de haber recibido la intervención (Lazcano-Ponce et al., 2004).

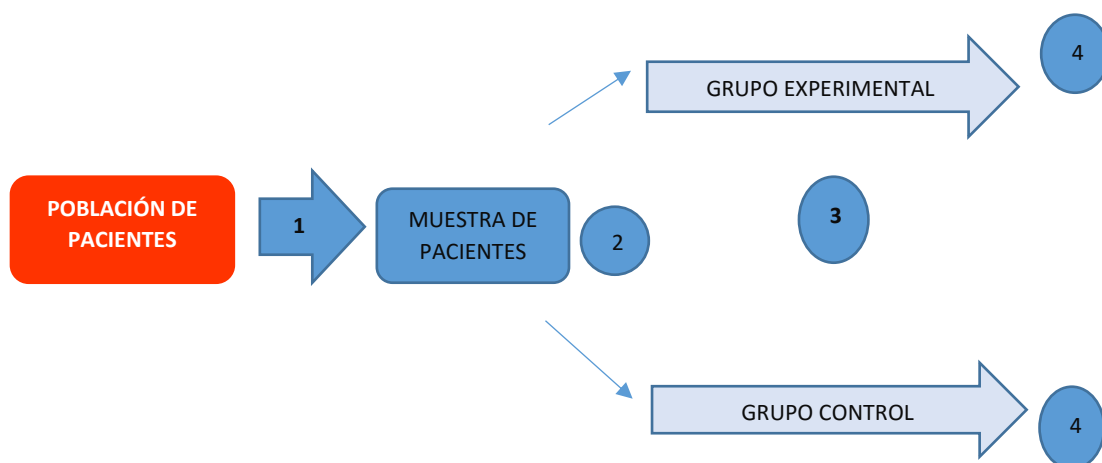
ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO

Es un experimento planificado. Su objetivo es evaluar la eficacia de intervenciones sanitarias, médicas o quirúrgicas. El primer paso es la formulación de los objetivos para dar respuesta a la pregunta que se desea contestar. La pregunta será la principal determinante del método y procedimientos que se utilizarán como los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, el tipo de ensayo clínico, el número de pacientes incluidos en el ensayo, su duración y los parámetros o variables clínicas que se van a medir.

Fases de un ensayo clínico

Se selecciona la población de pacientes a partir de una población de referencia: 1. Se realiza la distribución aleatoria, 2. aplicación de intervenciones previstas, 3. medición de variables y 4. análisis de resultados.

Figura no. 10. Etapas de un ensayo clínico A.



Selección de los participantes

El protocolo de ensayo clínico debe especificar la fuente de la que se van a reclutar los participantes así como los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes. Antes del comienzo del ensayo, se debe estimar cuántos individuos son necesarios. La fuente u origen de los pacientes puede ser un determinante de la representatividad de la muestra así como de su homogeneidad.

Criterios de inclusión

Pueden ser restrictivos de acuerdo a los objetivos del ensayo y la muestra debe de tener un comportamiento homogéneo (Laporte, 1998).

Criterio de exclusión

Afecta simultáneamente a la homogeneidad de la muestra estudiada y a la validez externa del ensayo. Algunos criterios de exclusión se aplican con el fin de proteger a posibles participantes que pueden ser grupos de riesgo elevado o que puedan presentar contraindicaciones específicas a alguno de los tratamientos probados. Ejemplo: los niños que salvo “ciertas excepciones” no se incluyen en los ensayos clínicos por motivos éticos (Laporte, 1998).

Los criterios de inclusión y exclusión deben especificarse con gran precisión y por escrito para evitar cualquier componente subjetivo que pueda influir en la elección de quienes se acaba de incluir en el estudio. Asimismo y dado el reto de lograr mayor validez externa en esta clase de diseños, Reynolds y Guest (2015) sugieren en la medida de lo posible tratar de reproducir al máximo las condiciones reales de los participantes.

En la selección de las personas se deben de tener en cuenta los siguientes aspectos:

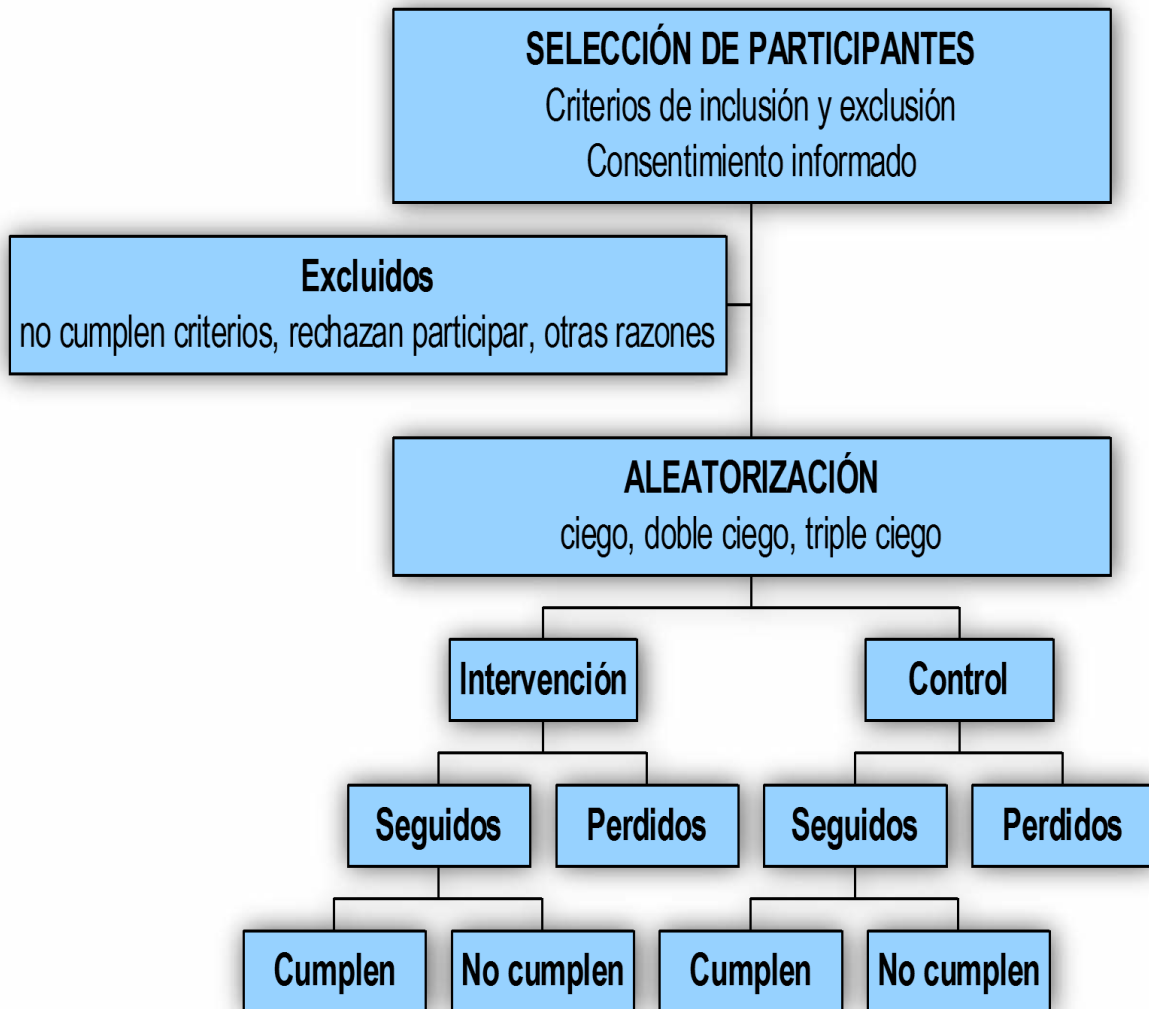
- ✚ No es práctico el muestreo probabilístico ya que habitualmente no se cuenta con listado de candidatos que presenten la enfermedad de interés y se vayan incluyendo progresivamente los casos nuevos que aparecen (no suelen ser muestras “representativas” en el sentido estadístico del término).
- ✚ Si se incluyen solo participantes de alto riesgo se disminuye la capacidad de generalizar los resultados a la población de referencia. Si lo que se busca es la aplicabilidad clínica resulta recomendable la inclusión de pacientes que representen un amplio espectro clínico.
- ✚ Si es posible los participantes deberían beneficiarse de los resultados del ensayo.

- ✚ La asignación de participantes no tiene por qué ser en razón de 1:1. Puede ser oportuno asignar más participantes a un grupo que a otro. Pero lo más eficiente es la razón de asignación 1:1.
- ✚ En muchos ensayos se utiliza una etapa de prueba de semanas o meses antes de la aleatorización para seleccionar y asignar al azar sólo a los que cumplan adecuadamente el tratamiento. Esto mejorará el cumplimiento y la adhesión al protocolo, pero el investigador debe estar consciente que al quedarse únicamente con los cumplidores se pueden sobreestimar los efectos de la intervención y se minimizarán sus riesgos. Por lo tanto, los ensayos con etapa de prueba miden más la eficacia (condiciones ideales) que la efectividad (condiciones reales).



En el diagrama siguiente (figura 11) se muestran las etapas del ensayo clínico desde el momento de la selección hasta la evaluación de los resultados (Martínez-González, Ruiz-Canela y de Irala, 2011).

Figura no. 11. Etapas de un ensayo clínico B.



Con la finalidad de agregar mayor control en experimentos, se utiliza la técnica de “sujetos a ciegas”, la cual consiste en que los individuos no saben si pertenecen al grupo experimental o si son parte del grupo de control del experimento. Y si es necesario incrementar el rigor, se utiliza la técnica “doble ciego”; es decir, ni los participantes ni los investigadores saben quién pertenece al grupo de control (y recibe placebos) y quién al grupo experimental. Solamente después de haberse analizado todos los datos, y concluido el experimento, los investigadores conocen qué

individuos pertenecen a cada grupo. El monitoreo permanente de la implementación del diseño es crítico e indispensable.

¿Por qué se realiza un ensayo clínico?

El sustento racional para la ejecución de un ensayo clínico se basa en lo siguiente:

- Que exista una buena oportunidad de obtener un resultado positivo a juzgar por los fundamentos previos producto de la revisión de la literatura (resultados in vitro, experimentación animal, información preliminar).
- Investigación de una práctica que si bien esta aceptada no ha sido rigurosamente evaluada.
- Pérdida de la eficacia de los tratamientos utilizados hasta ese momento.
- Evaluación en mayor profundidad de regímenes en uso (toxicidad, farmacocinética)

FASES DE LA INVESTIGACIÓN

FASE 1

Estudios pre-clínicos (2-3 años)

Los compuestos que hayan reunido los requisitos indispensables de aceptabilidad serán utilizados en investigaciones pre-clínicas que comprenden dos fases. En líneas generales un número aproximado de 18 compuestos arriba a la fase 1 (el examen de ingreso es extremadamente difícil) y en la misma se llevan a cabo los siguientes estudios:

- Toxicidad aguda por medio de la administración a dos especies distintas de animales (roedores).
- Investigaciones farmacológicas detalladas sobre su acción, duración y efectos colaterales.
- Análisis y estabilidad de la sustancia activa.

Transcurridos estos estudios aproximadamente dos tercios de los compuestos pueden ser utilizados en los estudios de fase 2 dirigidos a evaluar los siguientes indicadores:

- Farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción.
- Toxicidad sub-crónica por administración repetida a dos especies animales (generalmente roedores).
- Estudios toxicológicos reproductivos tales como fertilidad y teratogenicidad.
- Pruebas de mutagenicidad.
- Desarrollo de un esquema de dosificación.

- Una vez que se han cumplido las investigaciones básicas se inician los estudios clínicos en seres humanos, los cuales tienen una duración aproximada de tres a cuatro años. Esta etapa se subdivide a su vez en tres fases. Menos de la mitad de los compuestos que se emplearon en los estudios preclínicos 2 son aceptables para su empleo en la fase 1 (4-5 fármacos). Los objetivos fundamentales que persiguen estas investigaciones tienen que ver con el conocimiento acerca de la farmacocinética del estudio, la tolerabilidad en voluntarios sanos tendientes a caracterizar la dosis máxima tolerada y mínima efectiva, la relación dosis-efecto, la duración del efecto, y las eventuales acciones indeseables.
- También existen ensayos oncológicos fase I. En ellos se incluyen pacientes con cánceres avanzados y refractarios a los tratamientos disponibles con el objeto de evaluar la inocuidad y toxicidad de los nuevos compuestos terapéuticos para establecer la farmacocinética y determinar el rango de dosis más seguro a emplear en los futuros estudios.

La legislación en Estados Unidos establece que se permite la exploración de estos regímenes. Algunos autores sostienen que los participantes de estudio fase I en cáncer pueden tener la oportunidad de experimentar un beneficio clínico significativo aunque no sea un pequeño grupo de pacientes y que los comités de revisión deberían de permitir estas investigaciones.

FASE 2

La planificación de estos estudios requiere tener en cuenta:

- a) Aun cuando la información preexistente indique que el fármaco puede ser efectivo, esta posibilidad aún no ha sido evaluada en el paciente.
- b) El nuevo esquema terapéutico solo se podrá probar en aquellos pacientes que no responden al tratamiento disponible o bien que presenten efectos tóxicos con la suspensión del mismo.
- c) El requisito de trabajar a partir de enfermos con fracasos terapéuticos o intolerancias medicamentosas está orientado a que solo se introduzcan fármacos de mayor eficacia y/o inocuidad. Los ensayos clínicos de fase II también incluyen las evaluaciones de toxicidad crónica por administración repetida y los estudios de carcinogenicidad (Bottasso, 2013).

FASE 3

Los ensayos de fase III – grandes ensayos controlados aleatorizados- suelen contar con 500 a 3 000 participantes. En algunos casos, como en los ensayos preventivos, por ejemplo el de las vacunas, se requieren 20 000 participantes. La duración puede durar de semanas a años.

El objetivo principal de un ensayo fase III es demostrar o confirmar el beneficio terapéutico a través del uso de criterios de valoración clínicos importantes en lugar de criterios de valoración indirectos. Estos ensayos están diseñados para confirmar la evidencia previa recopilada durante la fase exploratoria de pruebas clínicas (Karlberg y Speers, 2010).

Condiciones para la realización de un ensayo en fase III

- Pacientes adecuados. Disponibilidad de pacientes que tienen la enfermedad para la que están indicados los fármacos a estudiar. La fuente serían los pacientes de atención primaria y los que se encuentran en hospitales de alto nivel.
- Clima ético absoluto.
- Requisitos legales. Cumplimiento de la legislación de país en relación con los ensayos clínicos.
- Dotación técnica suficiente. Algunos ensayos en Fase III se pueden hacer con una dotación técnica mínima pero en no pocos casos hay que recurrir a tecnologías no tan simples por lo que es necesario conocer su disponibilidad para conocer si se pueden cumplir con los requerimientos metodológicos del protocolo.
- Financiación. Se requiere de un buen protocolo financiero cuando se proyecta un Ensayo Clínico en Fase III.
- Motivación. Un ensayo en Fase III exige mucho esfuerzo, dedicación, tiempo y trabajo, además de voluntad y actitud para trabajar en equipo (Honorato, 2001).

Análisis

1. Aleatorización (*randomization*). Es una asignación aleatoria ciega. Esta asignación de cada paciente incluido es imprescindible. Todos los participantes tienen la misma probabilidad de ser asignados a los grupos en estudio. Se presenta la posibilidad de detectar errores en la secuencia de asignación. Con la aleatorización, se disminuyen los sesgos de selección, se evitan sesgos en la asignación de tratamientos y hay homogeneidad en los grupos de comparación.

2. Homogeneidad entre grupos. Una vez finalizado el ensayo clínico los grupos en comparación deben ser similares en: características demográficas (edad, género, raza); factores pronósticos (gravedad de la enfermedad, enfermedades concomitantes, hábitos); parámetros clínicos, bioquímicos, inmunológicos; fármacos concomitantes.
3. Comparación de dos medias. Son las pruebas estadísticas más utilizadas cuando las variables que se desean contrastar son cuantitativas. Las pruebas que se utilizan para comparar dos medias son las paramétricas basadas en t de Student (en mediciones por intervalos o razón). Hay dos casos de aplicación de medias: casos dependientes y casos independientes. El primer caso es el utilizado en los estudios autocontrolados (antes, después), el segundo caso es el que se aplica en los datos independientes que es lo que ocurre en los datos paralelos y factoriales. En la gran mayoría de los casos la muestra es mayor de 30 casos.
4. Comparación de proporciones y porcentajes.
5. Asociación de variables cualitativas o mediciones nominales y ordinales (Phi, Coeficiente de contingencia C de Pearson, V de Cramer, Lambda, U de Theil, Gamma, Tau, Kappa, Kendall, Spearman, etcétera).
6. Asociación de variables de intervalo o razón (r de Pearson).
7. Análisis del riesgo.
8. Comparación de curvas de supervivencia (Alvarez-Cáceres, 2005).
9. Métodos multivariados para agrupamiento y causalidad (regresión lineal, múltiple, análisis de varianza, análisis de conglomerados, regresión logística, etcétera).



La mayoría de los análisis estadísticos proporcionan una estimación puntual del efecto (comparación de tratamientos) y un intervalo de confianza (IC), que usualmente se determina al 95%. Este IC puede interpretarse como el conjunto de valores posibles que son compatibles con los datos del estudio.

Los resultados del análisis pueden expresarse también a través de un grado de significación (p) que expresa la probabilidad de los resultados observados bajo la hipótesis nula de la correspondiente prueba estadística. Lo ideal es indicar los valores exactos.

Las pruebas estadísticas se basan en la suposición de que las observaciones son independientes. Cuando se disponen de múltiples observaciones para cada individuo (medidas en distintos tiempos o en distintos lugares del tiempo) las distintas observaciones de un mismo individuo, no son independientes y es necesario utilizar métodos de análisis que tengan en cuenta esa dependencia. La dependencia de las observaciones puede ocurrir también en diseños en que los tratamientos se asignan a agregaciones (cluster).⁵

DISEÑOS CUASI- EXPERIMENTALES

La investigación cuasi- experimental surge de los estudios realizados en el área de Psicología por Donald Campbell y Julian Stanley en el año de 1966. Los diseños cuasi- experimentales son muy frecuentes y en ocasiones se les ha denominado por décadas “clinical trials” confundiéndolos con los verdaderos ensayos clínicos con asignación aleatoria.

El National Center for Biotechnology Information (NCBI) para las bases de datos de Medline y Pubmed incluye el concepto de ECE (Quasi experimental Studies) bajo el término MeSh “No Randomized Controlled Trials as Topic” (Manterola y Otzen, 2015).

Características de los diseños cuasi experimentales (ECE)

- Metodología es de carácter prospectivo (recolección de datos y seguimiento se desplaza por el eje longitudinal del tiempo hacia el futuro).
- Se evalúa el efecto de una o más intervenciones de forma comparativa con otra intervención o un placebo (otros grupos experimentales y de control).
- En la planificación se decide cuales participantes van a recibir la intervención en estudio, el placebo o la intervención estándar.

⁵ Para profundizar en estos análisis univariados paramétricos, no paramétricos y multivariados recomendamos Hernández-Sampieri et al. (2014, capítulo 8) y Hernández-Sampieri, Méndez y Mendoza (2015).

- Los participantes se distribuyen en dos o más grupos. No se realiza la maniobra de aleatorización y es el equipo de investigación el que decide quienes recibirán la intervención en evaluación y quienes la estándar o placebo. O bien, por cuestiones de imposibilidad, se toman “grupos intactos” (sin asignación de los participantes a los grupos experimentales, sino que se toman los grupos como están, por ejemplo: pacientes de un hospital y pacientes de otro hospital; comunidad 1, comunidad 2 y comunidad 3; etcétera). El investigador decide cuál es el grupo experimental y cuál el de control o al menos esto se realiza al azar.

OBJETIVOS, VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Objetivos

Valoración del impacto de una intervención y el estudio de los eventuales cambios que pueden ocurrir y con ello detectarse en los sujetos sometidos a la intervención en función del tiempo cuando no se realiza la aleatorización.

Ventajas

- Son más simples y económicos que un ensayo clínico.
- Es la única forma de realizar un estudio cuando existen inconvenientes éticos.
- Se realizan cuando existen barreras considerables o imposibilidad de aleatorización.

Desventajas

- Son susceptibles a los sesgos, especialmente de selección y de confusión.
- Al utilizar grupos ya existentes compromete la validez externa y la aplicabilidad de los resultados.
- Se corre el riesgo de presentar efecto placebo o efecto *Hawthorne*, lo que puede minimizarse consiguiendo que los sujetos participen en el estudio sin estar informados de la intervención que se les aplicará.

Para profundizar en la naturaleza de los diseños experimentales y cuasiexperimentales se recomiendan: Hernández-Sampieri et al. (2014, Capítulo 7) y Hernández-Sampieri et al. (2015, capítulo 5).

<http://www.mhhe.com/he/hmi6e>



CLASIFICACIÓN DESDE EL PUNTO DE VISTA MÉDICO

- 1) Experimentos naturales. Son los que se ejecutan en una población en la que la intervención se ha producido de forma natural o circunstancial (por ejemplo, efectos de un terremoto).
- 2) Escenarios en los que los investigadores no actúan directamente sobre la intervención en estudio.
- 3) Estudios con controles históricos, en los que se compara al grupo que recibe una intervención con otro grupo que recibió una intervención similar en el pasado.
- 4) Estudios post intervención, aquellos en los que la medición se realiza con posterioridad a la aplicación de una intervención.
- 5) Estudios antes / después (*pretest* y *postest*), aquellos en los que se miden algunas variables previa y posteriormente a que se aplica una intervención. Una variante es cuando se utiliza un grupo de comparación al que no se aplicó ninguna intervención pero en la que se realizaron las dos mediciones. Se puede intentar identificar el efecto sobre los resultados de otras posibles variables (Manterola y Otzen, 2015).

Análisis

- Tablas de frecuencias.
- Prevalencia con su respectivo intervalo de confianza.
- Medidas de asociación tipo Odd ratio.

Sesgos

De acuerdo al *Diccionario de términos epidemiológicos* (López-Cervantes et al., 1994) los diferentes tipos de sesgos son:

- a) Sesgo de determinación.
- b) Sesgo de diseño.
- c) Sesgo de información.
- d) Sesgo de interpretación.
- e) Sesgo del entrevistador.
- f) Sesgo por casos de larga duración.
- g) Sesgo de medición.
- h) Sesgo del observador.
- i) Sesgo de memoria.
- j) Sesgo de selección.

k) Sesgo de muestreo.

El sesgo de confusión se produce cuando el factor de riesgo en estudio está tan mezclado con otro riesgo posible que su efecto individual es muy difícil de distinguir. Ejemplo: el tabaquismo, el cual es un factor de riesgo para enfermedades del corazón y las personas son expuestas a fumadores que tiene una mayor incidencia de enfermedad cardíaca.

El sesgo de selección es una distorsión de la estimación de la asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad resultante a partir de cómo los sujetos son seleccionados en el estudio.

El sesgo de Información es una distorsión del estimado de la asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad que surge del error sistémico o desagregación de sujetos en una o más variables (Bayona y Olsen, 2004).

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN MÉDICA POR SU ALCANCE

Otra tipología de los diseños para la investigación médica que se propone se basa en su alcance inicial, siguiendo a Hernández-Sampieri et al. (2014): exploratorios, descriptivos, correlacionales y explicativos.

Los estudios exploratorios se realizan cuando estamos ante un fenómeno o evento de salud nuevo o del cual se tienen pocos conocimientos y son útiles para “preparar el terreno” a investigaciones con alcances descriptivos, correlacionales o explicativos. La elección del alcance inicial de nuestro estudio depende básicamente de tres factores: el estado del conocimiento sobre el problema de investigación, mostrado por la revisión de la literatura, así como la perspectiva que se pretenda dar a la indagación y las necesidades específicas a resolver.

EXPLORATORIOS

Son diseños que se implementan cuando se desconoce el fenómeno a estudiar, tal fue el caso de las primeras investigaciones sobre el VIH o el virus H1N1. En la historia de la indagación médica podemos encontrar una gran cantidad de ejemplos. Durante las últimas décadas del siglo XIX progresó la identificación y el entendimiento de los agentes de las enfermedades y los vectores. En 1880, el cirujano militar francés Alphonse Laveren descubrió el parásito responsable de la malaria en seres humanos y otro galeno de la armada inglesa, Ronald Ross,

identificó el vector detrás de la transmisión del parásito (identificó el parásito Plasmodium en la pared estomacal del mosquito Anopheles en 1897).

Por su parte, Robert Koch, un bacteriólogo alemán, en 1882 aisló y determinó el bacilo de la tuberculosis y un año después la bacteria que causa el cólera.

Los estudios exploratorios parten de preguntas de investigación que pretenden conocer, enmarcar o circunscribir un fenómeno de salud nuevo o emergente: ¿de qué se trata esto?



Por ejemplo, Hernández-Galicia (1989) en un estudio pionero sobre el SIDA que detectó algunos casos positivos de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH); se cuestionó entre otros tópicos: ¿qué sucede?, ¿cómo lo están adquiriendo? Posteriormente y a través de diversos instrumentos (entrevistas, observación, expedientes médicos, datos de laboratorio, etcétera) analizó caso por caso a cada persona que presentaba VIH. Se encontró un patrón como resultado de considerar todo tipo de información: una gran parte de los enfermos habían recibido transfusión de sangre o derivados de un laboratorio privado dedicado a ello. Una vez encontrado este patrón, la investigación se trazó un objetivo:

Conocer la evolución y evaluar la situación actual de los individuos y sus contactos, que recibieron sangre o derivados adquiridos del laboratorio, con la posibilidad de estar contaminados (factor de riesgo), a fin de tomar las medidas preventivas necesarias para interrumpir la cadena de transmisión y propagación del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), así como fundamentar el manejo administrativo y laboral en los casos de trabajadores que hubieran resultado afectados (Hernández Galicia, 1989, p. 5).

El contexto, muy complejo por los nuevos retos que presentaba el VIH, descubierto recientemente, fue dar seguimiento a los individuos que se detectaron con VIH y/o aquellos que recibieron transfusiones de sangre o derivados del laboratorio en cuestión. La muestra inicial fue la siguiente:

Un número por determinar de pacientes atendidos entre enero de 1984 y mayo de 1987, en las unidades hospitalarias de Petróleos Mexicanos, así como sus contactos directos, son portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) debido a que por requerimientos propios de su padecimiento recibieron transfusiones de sangre, posiblemente contaminados, provenientes del banco particular TyH.; por lo tanto, se analizarán todos los casos (Hernández Galicia, 1989, p. 4).

El tiempo del estudio abarcó tres años y medio, antes de que fuera promulgada la legislación que prohibía la comercialización de la sangre y sus derivados por empresas particulares y que introducía fuertes sistemas de control a las transfusiones (en 1987). De hecho, este estudio contribuyó significativamente a impulsar tal legislación y al uso de reactivos y generación de infraestructura apropiada para ejercer un control adecuado.

En total se analizaron 2 842 pacientes que recibieron transfusiones de sangre o sus derivados del laboratorio privado, de los cuales 44 eran casos positivos; incluso, se detectaron cinco más que habían recibido transfusiones de otras instituciones (49, en total; 18 fallecidos y 31 seguían vivos; 24 mujeres y 25 hombres; la edad de los afectados oscilaba entre los dos y los 74 años —el promedio, 37 años—; 25 eran trabajadores de Petróleos Mexicanos y 24 familiares de los mismos). En grado I había 0 pacientes; en grado II, 6; en grado III, 16, y en grado IV, 9; además de los 18 fallecidos).

Al final y dentro de los varios resultados del estudio, se comprobó la hipótesis: “El tiempo que tardan en desarrollar el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) las personas contagiadas por transfusión sanguínea, es menor que las que adquieren el VIH por transmisión sexual”.

La indagación se inició como exploratoria y culminó como explicativa.

DESCRIPTIVOS

Los estudios descriptivos no prueban hipótesis, sino que buscan describir la distribución de un evento, enfermedad o fenómeno de salud (o variables) en términos de quiénes los experimentan

(perfiles), dónde ocurren (lugar) y cuándo (tiempo), así como en qué momento comienzan y terminan (periodo). Tal sería el caso de una investigación para responder a la pregunta: ¿Cuál es la prevalencia del Alzheimer en esta población en determinado periodo?

Un problema de salud, enfermedad o evento puede ser medido por su incidencia y prevalencia. La incidencia representa el número de casos nuevos de enfermedad o deceso durante un periodo específico de tiempo fuera de la población total en riesgo de esa enfermedad o muerte. La población en riesgo puede ser tanto el número de sujetos sin la enfermedad al inicio del estudio (incidencia acumulada) o el número total de casos sin la enfermedad multiplicada por su tiempo en riesgo durante el estudio (densidad o tasa de incidencia) (Guest, 2015). La prevalencia representa el número de casos existentes de la enfermedad o deceso fuera de la población total de interés. Calcular ambas es muy importante en un estudio descriptivo.

Más allá de la incidencia y prevalencia, un estudio descriptivo sobre una enfermedad o evento de salud puede caracterizar a individuos que la padecen o experimentan, lo cual incluye sus categorías sociodemográficas y factores de riesgo (obesidad, consumo de tabaco, nivel de ejercicio físico, etcétera), además de características de tiempo (tendencias en un momento de la comunidad, ciclos, periodos) y de lugar o contexto donde habitan (urbano-rural, cercanía a fábricas y fuentes de contaminación ambiental, clima, geología y otras cuestiones similares). La meta de la investigación descriptiva es obtener “pistas” sobre la concentración de una enfermedad o fenómeno de salud en poblaciones particulares en un tiempo y espacio específicos. Tales pistas pueden sugerir a investigaciones posteriores causas y consecuencias del fenómeno, de las cuales se pueden establecer hipótesis a probar e intervenciones cuyos efectos pueden evaluarse.

Ejemplos de estudios descriptivos son aquellos desarrollados para establecer las razones de mortalidad y morbilidad en una población. En Inglaterra durante el periodo de los años cincuenta del Siglo XIX se indagaron las diez causas más importantes de mortalidad, que es un nivel de investigación descriptivo en salud pública: 1. tuberculosis, 2. disentería/diarrea, 3. cólera, 4. malaria, 5. fiebre tifoidea, 6. neumonía, 7. difteria, 8. escarlatina, 9. meningitis y 10. tosferina (Guest, 2015, p. 3).⁶

⁶ Se establecen las categorías de mortalidad pero no se explican por qué ocurren, por ello estamos en un terreno “descriptivo” y no propiamente causal, aunque se hable de razones.

EJEMPLO DE ESTUDIO DESCRIPTIVO

Autores, instituciones y fuente: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / Secretaría de Salud.

Año y lugar: 2012, México, D. F., México.

Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) en México 2011

Periódicamente se efectúa en México una encuesta nacional que tiene como una de sus finalidades medir y reportar la evolución del consumo de sustancias dañinas al organismo y otras problemáticas de salud mental. Abarca abuso/dependencia de las drogas ilegales y sustancias médicas, el alcohol y el tabaco. La ENA 2011 “es una encuesta de hogares con representatividad nacional y para ocho regiones del país, en la que se encuentran representadas poblaciones rurales –con un número de habitantes menor o igual a 2,500-, urbanas–aquéllas con un número de habitantes entre 2,500 y 99,999- y metropolitanas – con 100 mil habitantes o más– (ENA, 2011, p.11). El tamaño de muestra fue de 1 994 viviendas por región.

Entre otras cuestiones se inquiriere mediante un cuestionario sobre los siguientes temas: Datos sociodemográficos del informante: género, edad, estado civil, escolaridad, datos sobre sus hijos, ocupación e ingreso familiar; consumo de tabaco, tolerancia social, percepción de riesgo; consumo y dependencia de drogas (médicas e ilegales), consumo y dependencia de alcohol; consumo de alcohol y drogas en periodos establecidos; tratamiento por consumo de alcohol o drogas; salud mental (instrumento estandarizado); embarazo; violencia por parte de la pareja; conducta antisocial, inseguridad y delincuencia; percepción social de la comunidad en relación al uso de drogas, conocimientos sobre el VIH/SIDA y migración hacia los Estados Unidos.

Los resultados serían puramente descriptivos si solamente se reportan frecuencias de las categorías; pero se convertiría en correlacional si se asocian variables (por ejemplo, consumo de alcohol y violencia de la pareja). La información arrojada es múltiple. Un ejemplo lo fue: “En cuanto al alcohol, el abuso/dependencia incrementó del 4.1% en el 2002 a 5.5% para el 2008. Por género ambos tuvieron incrementos importantes (8.3% a 9.7% en hombres y de 0.4% a 1.7% en mujeres).”

CORRELACIONALES

Los diseños correlacionales tienen como finalidad conocer el grado de asociación entre variables o categorías que forman parte de una enfermedad, evento o problema de salud en una muestra o contexto particular.

Por ejemplo, en salud pública es frecuente que los investigadores pretendan descubrir los factores asociados a la morbilidad y la mortalidad de las enfermedades (establecer vínculos entre determinadas conductas, particularmente aquellas que pueden constituir factores de

riesgo y la salud). Tal sería el caso de un investigador que analizara en una población determinada (digamos menores de edad) el incremento anual en los niveles de obesidad en un periodo de varios años, y buscar relacionarlo con un aumento en diferentes tipos de padecimientos. Si encuentra una correlación o patrón, puede establecer hipótesis causales que mediante estudios posteriores someta a prueba (por ejemplo, estudios clínicos de casos múltiples y diseños cuasi-experimentales). Al final, es posible que llegue a precisar el efecto de la obesidad en tales enfermedades.

Una clase de estos diseños es cuando se tiene como objetivo práctico comparar si hay o no diferencias en la prevalencia de una enfermedad o condición entre poblaciones (por edad, género, lugar u otras variables demográficas). Tal sería el caso de comparar los niveles de obesidad entre individuos de zonas urbanas y rurales y la presencia de determinados padecimientos.

Algunos ejemplos de hipótesis para estudios correlacionales podrían ser: “Los adolescentes de zonas rurales de Costa Rica son más propensos a la obesidad que sus contrapartes de áreas urbanas”, “la proporción de adultos mayores que padecen gota será mayor en hombres que en mujeres”, “el riesgo de padecer gota aguda se incrementa con el consumo diario de bebidas alcohólicas”, “la obesidad está relacionada con un mayor riesgo de sufrir infartos en individuos mayores de 40 años”, etcétera.



Guest (2015, p. 23) ilustra a los estudios correlacionales que implican contraste de grupos con el análisis comparativo de las causas de mortalidad en países con altos y bajos ingresos en 2008 (Producto Interno Bruto y otros indicadores económicos) (ver tabla 4).

Tabla no. 4. Causas de mortalidad en países de alto y bajo ingreso en 2008.

Alto ingreso	Bajo ingreso
Enfermedad isquémica del corazón (cardiopatía isquémica)	Infecciones respiratorias
Ataque cerebral y otras enfermedades cerebrovasculares	Diarreas
Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón	HIV/SIDA
Alzheimer y demencias seniles	Enfermedad isquémica del corazón (cardiopatía isquémica)
Infecciones respiratorias	Malaria
Obstrucción pulmonar crónica	Ataque cerebral y otras enfermedades cerebrovasculares
Cáncer de recto y colon	Tuberculosis
Diabetes mellitus	Precocidad y bajo peso al nacer
Hipertensión arterial	Traumas y asfixia al nacer
Cáncer de mama	Infecciones neonatales

La mortalidad infantil es radicalmente distinta en los países más pobres respecto a las naciones desarrolladas. En los primeros llega a ser mayor de 100 decesos por 1 000 habitantes y en los segundos es de menos de 5 por 1 000 (Guest, 2015, p. 23). Lo mismo ocurre con la esperanza promedio de vida (más de 80 años en 29 países muy desarrollados y menos de 60 en países africanos, algunos no sobrepasan los 40 años).



Un excelente ejemplo en materia de salud pública mundial lo constituyen los estudios de Hans Rosling, cuyas fuentes de información son bases de datos secundarias. Hay un video titulado “Una manera única de presentar datos 2006” que ilustra algunos de los análisis que este conocido académico del Instituto Karolinska ha efectuado. Considera datos de 1960-1962 a 2006 de la Organización de Naciones Unidas y otros organismos globales. Entre otros aspectos, demuestra la asociación lineal entre la supervivencia infantil y los recursos económicos a nivel país. Aporta evidencia sobre cómo se ha modificado en las últimas décadas el vínculo entre el nivel de desarrollo de las naciones, el tamaño de la familia y la expectativa de vida (como muestra ilustra las diferencias entre Estados Unidos y Vietnam en 1964, cuando en el primer caso se tenían familias pequeñas y una esperanza de vida elevada y en el segundo lo contrario; mientras que en el Siglo XXI ambos países están parejos en ambos indicadores). Prueba notables diferencias en estadísticas económicas y de salud pública (como las tasas de mortalidad infantil) dentro de naciones del mismo bloque (al interior de África, los países árabes, América Latina, etcétera). Asimismo, analiza cómo la relación entre salud pública y recursos monetarios está mediatizada y contextualizada por diversas variables como la escolaridad y la inversión en salud (infraestructura, capacitación al personal sanitario, etcétera). Además, examina en términos generales el efecto de los programas de planificación familiar, las guerras y las epidemias globales en los cambios demográficos y de salud del mundo y las distintas naciones. Presenta resultados descriptivos y correlacionales en su reporte y sugiere algunas cuestiones causales (Rosling, 2006).



EJEMPLO DE ESTUDIO CORRELACIONAL A

Título original: Association of prediabetes by fasting glucose and/or haemoglobin A1c levels with subclinical atherosclerosis and impaired renal function: Observations from the Dallas Heart Study.

Autores: Frank F. Xing, Ian J. Neeland, M. Odette Gore, Colby R. Ayers, Andre R. M. Paixao, Aslan T. Turer, Jarett D. Berry, Amit Khera, James A. de Lemos y Darren K. McGuire.

Instituciones: Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, University of Texas. Southwestern Medical Center, Dallas. School of Medicine, University of Missouri-Kansas City. Department of Clinical Science, University of Texas Southwestern. Medical Center, Dallas.

Fuente: Revista *Diabetes & Vascular Disease Research*.

Año, volumen, número y páginas: 2014, 11(1), 11–18.

Asociación de la prediabetes por niveles de glucosa en ayunas y/o hemoglobina A1c con la aterosclerosis subclínica y la función renal deteriorada: Observaciones del Estudio Dallas del Corazón.

Antecedentes. La prediabetes definida por la glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) predice la diabetes incidente, pero sus asociaciones individuales y conjuntas con riesgo vascular micro y macro vasculares continúan siendo definidas de manera deficiente.

Métodos: FPG, HbA1c, el calcio de la arteria coronaria (CAC), el espesor de la pared carotídea, la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y la proporción albúmina-creatinina en la orina (UACR) fueron medidas en adultos sin diabetes previa o enfermedad cardiovascular (ECV) en el Estudio de Dallas del Corazón 2 (DHS-2), un estudio de cohortes basado en la población. La prediabetes se definió por FPG 100 – 125 mg/dL y/o HbA1c 5.7% -6.4%. Se utilizó una regresión logística multivariada para analizar asociaciones de HbA1c y/o FPG en el rango de prediabetes con medidas subclínicas renales y de aterosclerosis.

Resultados: El estudio integrado por 2 340 participantes, edad mediana = 49 años; 60% mujeres y 50% negros. Aquellos con prediabetes fueron mayores (52 vs. 48 años), más a menudo los hombres (63% vs. 53%), negro (53% vs. 47%) y obesos (58% vs 40%; $p < 0.001$ para cada uno). La prediabetes fue capturada por la GPA sola (43%), HbA1c sola (30%) o ambas (27%). Los individuos con prediabetes por HbA1c o FPG versus HbA1c /FPG normal tenían más CAC [odds-ratio (OR) = 1.8; 95% de intervalo de confianza IC = 1.5 – 2.2], mayor espesor de la pared carotídea (1,32 vs 1,29 mm, $p < 0,001$), eGFR < 60 mL / min [OR = 1.6 (95% IC = 1.1 – 2.4)], UACR > 30 mg/dL [OR = 1,8 (IC del 95% = 1.2-2.7)] y probabilidades más elevadas para el compuesto eGFR + UACR [enfermedad renal crónica (ERC) ≥ 2] [OR= 1,9 (IC del 95% = 1.5-2.6)]. Después del ajuste multivariado, ninguna de estas asociaciones permanecieron significativas.

Conclusión: La prediabetes definida por criterios de HbA1c y/o GPA está asociada con marcadores de diabetes macro y micro-vascular, pero no después del ajuste estadístico, lo que sugiere que las relaciones son atribuibles a otras características de la población prediabética.

EJEMPLO DE ESTUDIO CORRELACIONAL B

Autores: Aremis Villalobos-Hernández, Lourdes Campero, Leticia Suárez-López, Erika E. Atienzo, Fátima Estrada y Elvia De la Vara-Salazar.

Instituciones: Dirección de Salud Reproductiva, Centro de Investigación en Salud Poblacional e Instituto Nacional de Salud Pública, México. Universidad de Sheffield, Reino Unido.

Fuente: *Revista Salud Pública*.

Año, volumen, número y páginas: 2015, 57(2), 135-143.

Título: Embarazo adolescente y rezago educativo: Análisis de una encuesta nacional en México.

Objetivo: Caracterizar a las adolescentes que han tenido algún embarazo y analizar la asociación de este con el rezago educativo, a partir de una encuesta representativa en México.

Material y métodos: Estudio transversal con información de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, con datos sociodemográficos y reproductivos de 1 790 mujeres de 12 a 19 años de edad con inicio de vida sexual y antecedente de embarazo. Se ajustaron tres modelos estadísticos para observar la asociación entre variables.

Resultados: El rezago educativo está presente en 74.9% de las adolescentes con antecedente de embarazo. Tener embarazo previo está asociado con cohabitar con la pareja (RM=8.4), rezago educativo (RM=2.4), nivel socioeconómico bajo (RM=2.0) y asistencia a la escuela (RM=0.5). El rezago educativo muestra una correlación con el antecedente de embarazo alguna vez en la vida (RM=2.4), no así con el primer embarazo al momento de la encuesta.

Discusión: Se requieren políticas y estrategias operativas eficientes para favorecer la permanencia escolar y reducir el rezago educativo en adolescentes con y sin hijos.

CAUSALES O EXPLICATIVOS

Estos diseños pretenden establecer las causas de los eventos, fenómenos o eventos de salud que se estudian. Generan un sentido de entendimiento de por qué se relacionan determinadas variables. En términos de Guest (2015): se dirigen a demostrar los determinantes de un problema de salud y probar la eficacia de ciertos reductores del mismo en la forma de acciones preventivas y tratamientos.

Cabe enfatizar que en el caso de la investigación en medicina estamos lidiando siempre con fenómenos multifactoriales, sumamente complejos, por lo cual es muy difícil establecer vínculos causales en diversos casos. Más bien, es la acumulación de evidencia y estudios la que nos

va señalando los patrones explicativos y siempre con un factor de probabilidad o tendencia, nunca de certeza. Por ejemplo, indicar que este tratamiento para el cáncer de mama va a funcionar en todo tipo de mujeres es una falacia. Los medicamentos no tienen un efecto homogéneo en todos los individuos aun cuando compartan rasgos y características. El dicho: “No solamente hay enfermedades, sino enfermos” resulta muy cierto. Cada organismo es único. En parte, de ahí el término, factores de riesgo.



Desde luego, en la historia de la medicina encontramos varios estudios causales, pero que han sido integrados por varias indagaciones. Por ejemplo, Marshall et al. (1948) publicaron en el *British Medical Journal* los resultados de una intervención sobre los efectos de la estreptomicina como parte de un tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Entre esta clase de diseños tenemos la evaluación de intervenciones y tratamientos (incluyendo medicamentos) para prevenir o minimizar el efecto en la salud de una enfermedad (Owen, Spathonis y Leslie, 2005). La finalidad de un estudio de evaluación es determinar si una acción, intervención o programa es efectivo, que realmente modifica los resultados de salud esperados en aquellos en los cuales se implementó comparados con individuos donde no se llevó a cabo.

Una vez que se identifica la causa de un problema de salud, los esfuerzos de prevención pueden desarrollarse para eliminarla o disminuir su impacto negativo. Desde luego, una acción o hasta un programa preventivo no será efectivo si no afecta a la causa.

Un ejemplo de un objetivo de investigación causal sería: Determinar las causas de las enfermedades diarreicas en determinada comunidad.

Diversos estudios explicativos se fundamentan en experimentos o cuasi-experimentos.

EJEMPLO DE ESTUDIO CAUSAL

Un ensayo controlado aleatorio para investigar los efectos del aceite de pescado parenteral sobre los resultados de supervivencia en pacientes críticamente enfermos con sepsis: Un estudio piloto.

Título original: A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: A pilot study.

Autores: Thomas C. Hall, Dilraj K. Bilku, Dhya Al-Leswas, Christopher P. Neal, Cindy Horst, Jill Cooke, Matthew S. Metcalfe y Ashley R. Dennison.

Instituciones: Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Leicester General Hospital y University Hospitals of Leicester.

Fuente: *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*.

Año, volumen, número y páginas: 2015, 39(3), 301-312.

Introducción: La muerte por sepsis en la unidad de cuidados intensivos (UIT) frecuentemente es precedida por el desarrollo de una falla o insuficiencia orgánica múltiple como resultado de inflamación descontrolada. El tratamiento con ω -3 ha demostrado que atenúa los efectos de la inflamación descontrolada y puede ser clínicamente benéfico.

Método: Se realizó un ensayo controlado aleatorio para investigar los efectos del ω -3 parenteral. Los participantes consistieron en pacientes consecutivos diagnosticados con sepsis, quienes fueron asignados al azar a dos condiciones: recibir ω -3 parental o solamente atención médica estándar. El resultado primario medido fue una reducción en la disfunción del órgano usando el puntaje de Evaluación de la Falla Secuencial de Órganos (SOFA, por sus siglas en inglés) como un marcador sustituto. Las medidas secundarias de resultados fueron la mortalidad, duración de la estancia hospitalaria, media de la Proteína C-reactiva (PCR) y los días sin disfunción/falla de los órganos.

Resultados: 60 pacientes se incluyeron en el estudio. Los datos demográficos de la línea basal fueron emparejados para las dos cohortes. Los pacientes tratados con ω -3 parenteral resultaron asociados con una reducción significativa en la nueva disfunción orgánica (Δ -SOFA 2.2 ± 2.2 vs. 1.0 ± 1.5 , $p = .005$ y máximo-SOFA 10.1 ± 4.2 vs. 8.1 ± 3.2 , $p = .041$) y CRP máximo (186.7 ± 78 vs. 141.5 ± 62.6 , $p = .019$). No hubo reducción significativa en la duración de la estancia entra las cohortes. Los pacientes tratados con ω -3 en los estratos de la sepsis menos severa tuvieron una reducción significativa en la mortalidad ($p = .042$).

Conclusión: El tratamiento con ω -3 parenteral de pacientes sépticos críticamente enfermos es seguro. Asimismo, contribuye a una reducción significativa de la disfunción de órganos y puede estar asociada con una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis menos grave.

Como señalamos anteriormente, en medicina la causalidad se va estableciendo por la acumulación de evidencia de diversos estudios en distintas poblaciones. Por ello, son comunes los trabajos de gabinete para revisar el estado del arte respecto a un problema de investigación de un fenómeno de salud. A continuación, se muestra un ejemplo.

EJEMPLO DE TRABAJO DE GABINETE O REVISIÓN ANALÍTICA DE LA LITERATURA CON FINES CAUSALES

Título original: Gender differences in cardiovascular disease: Hormonal and biochemical influences.

Autores: Faustino R. Pérez-López, Luis Larrad-Mur, Amanda Kallen, Peter Chedraui y Hugh S. Taylor.

Instituciones: Department of Obstetrics and Gynecology and Immunology Service, Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, Hospital Clínico de Zaragoza, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University School of Medicine y Institute of Biomedicine, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Fuente: *Reproductive Sciences*.

Año, volumen, número y páginas: 2010, 17(6), 511-531.

Diferencias por género en la enfermedad cardiovascular: Influencias bioquímicas y hormonales.

Objetivo: La aterosclerosis es un proceso complejo caracterizado por un incremento en el espesor de la pared vascular debido a la acumulación de células y matriz extracelular entre el endotelio y el músculo blando de la pared celular. Hay evidencia de que las mujeres tienen un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) en comparación con los hombres. Esto ha generado un interés por examinar la contribución de los antecedentes genéticos y las hormonas sexuales en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

El objetivo de esta revisión es proporcionar un panorama general de los factores, incluyendo aquellos relacionados con el género, que influyen en las enfermedades cardiovasculares.

Métodos: Análisis de evidencia de estudios publicados en PubMed y búsquedas individuales sobre influencias bioquímicas y endocrinas y las diferencias de género, que afectan al origen y desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Resultados: Aunque aún es controversial, la evidencia sugiere que las hormonas como el estradiol y los andrógenos son responsables de cambios cardiovasculares sutiles mucho antes de que el desarrollo de la aterosclerosis sea manifiesta o evidente.

En la tabla 5 pretendemos vincular el tipo de pregunta de investigación con los diseños previamente revisados, sobre todo para el estudiante que comienza a realizar sus primeras indagaciones. Desde luego, no solamente el planteamiento determina la caracterización sino el rigor y control alcanzado.

Tabla no. 5. Preguntas de investigación y sus propósitos de alcance con ejemplos y los estudios tal vez más característicos.

Tipo de pregunta	Regularmente enfocadas a:	Términos claves para su redacción	Ejemplos	Estudios apropiados
Preguntas descriptivas	Representar o describir la magnitud de un fenómeno de salud, así como quiénes lo experimentan y dónde y cuándo ocurre	¿Cuántos? ¿Qué cantidad? ¿Qué proporción o porcentaje? ¿Qué número? ¿Cuán frecuente? ¿Cuán a menudo? ¿Con qué frecuencia o periodicidad?	¿Cuántos obreros son alcohólicos? ¿Qué porcentaje de esta comunidad padecen de sobrepeso por género? ¿Cuántos accidentes de tránsito provocados por exceso de consumo de alcohol se registraron durante el último semestre en cierta ciudad? En determinada población, ¿qué porcentaje de niños menores a 3 años fueron vacunados con esquemas completos del universo susceptible? ¿Cuál es la incidencia de infartos en los trabajadores mineros de la provincia...?	Observacionales descriptivos Serie de casos clínicos Estudios transversales para establecer presencia-ausencia de enfermedades
Preguntas correlacionales	Asociar factores de riesgo con problemas de salud o la presencia de enfermedades.		¿El sobrepeso de adultos mayores está relacionado con una mayor probabilidad de padecer enfermedades cardíacas? ¿El consumo periódico y	Estudios observacionales analíticos Diseños transversales que vinculan la exposición a alguna variable Diseños ecológicos Estudios de cohortes

			<p>excesivo de alcohol por más de una década está asociado con la presencia de gota? ¿De qué manera los factores de la personalidad se relacionan con la presencia de las principales enfermedades? ¿Las correlaciones personalidad-enfermedad son específicas para un padecimiento en particular (como el cáncer, cardiopatías o diabetes)?, o alternativamente, ¿tales correlaciones reflejan una vulnerabilidad hacia las enfermedades?</p>	Estudios de casos y controles
Preguntas causales	<p>Precisar los determinantes o detonantes fundamentales de un problema de salud (virus, bacterias, químicos, factores psicológicos, carcinógenos, consumo de estupefacientes y alcohol, etcétera). Determinar las causas que previenen, provocan o minimizan un problema de salud o enfermedad.</p>	<p>¿Por qué? ¿De qué modo? ¿Cómo? ¿Cuál es el efecto?</p>	<p>¿Cuáles son las causas de que en determinada provincia se presente un mayor prevalencia de enfermedades reumáticas que en el resto del país? ¿El programa de asesoría nutricional AP disminuirá el Índice de Masa Corporal de los trabajadores de esta universidad? ¿La prohibición de que los automóviles de más de cinco años</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados Diseños experimentales y cuasi-experimentales Ensayos clínicos</p>

	Probar los efectos de una acción, tratamiento o intervención sobre un problema de salud o enfermedad.		dejen de circular un día generará una reducción de los índices de contaminación del aire en esta ciudad?	
--	---	--	--	--

La elección del diseño no solamente depende del planteamiento del problema sino de los recursos y tiempo disponibles. En ocasiones, resulta conveniente combinar dos o más diseños como parte de la investigación. Por ejemplo, implementar un diseño panel o un experimento y a ciertos sujetos del grupo tratarlos como casos de estudio (un diseño multiniveles).

EL FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA

Dado el número relativamente pequeño de investigadores médicos, hay que apoyar a quienes muestren capacidad y la correspondiente voluntad de llevar a cabo investigaciones independientemente de su temática. Las prioridades no son otras que la relevancia del tema y la calidad del proyecto.

Esto no implica que no haya desarrollo de otras áreas que por la importancia epidemiológica requieren impulsos a través de estímulos, grupos interdisciplinarios o interinstitucionales.

Aunado a la investigación epidemiológica, que se ocupa de la morbilidad y la mortalidad como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, es importante desarrollar grupos que estudien la diabetes, los accidentes, la violencia. De igual forma, son pocos los investigadores en problemas de salud mental, geriatría y adicciones. Los avances logrados en la genética y biología molecular fortalecen estas áreas en cuanto a la investigación en genómica médica. Las implicancias de lo anterior, obligan a desarrollar la investigación en la ética médica (de la Fuente, Martuscelli y Alarcón-Segovia, 2004).

Bajo esa perspectiva, se ha consolidado el desarrollo de revolucionarios avances en tecnología, tan diversos como las computadoras, la tecnología de la información, adhesivos y revestimiento y diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Algunos de estos avances aparecen en los ensayos clínicos.



¿QUÉ AVANCES SE HAN DESARROLLADO PARA LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA?

NANOMEDICINA

La nanomedicina ha surgido como una de las más importantes disciplinas bajo la sombrilla de la nanotecnología. Con el advenimiento del nuevo milenio, se vio emerger a esta nueva especialidad en ciencias, alrededor de 1990.

La Fundación Europea de las Ciencias (ESF) (2005) ha definido a la nanomedicina como la ciencia y la tecnología del diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad, de la lesión traumática, del alivio del dolor y la preservación y mejoramiento de la salud humana, utilizando herramienta molecular y conocimiento molecular del cuerpo humano.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (US NIH) (2013, p.1), conceptualizó a la nanomedicina como: "... las intervenciones de alta especificidad médica en la escala molecular para la cura de enfermedades o la reparación del daño tisular, similar al hueso, músculo o nervio...".

La misma ESF ha definido las siguientes sub-disciplinas:

- a) Técnicas analíticas y herramientas diagnósticas: nanoimagen, nanomateriales y nanodispositivos.
- b) Nuevas terapias y desarrollo de sistemas de administración de fármacos.
- c) Aspectos clínicos, normativos y toxicológicos.

En el proceso de definición de estas áreas, así como su debate o expansión, Martin (2006) indica que su práctica toma caminos muy amplios desarrollados por científicos, médicos e ingenieros.

La Fundación Europea de las Ciencias, en el año 2004, bajo el enfoque que se estableció en la Conferencia sobre Nanomedicina, manifestó que una buena comunicación era el reto universal para la investigación y el desarrollo de las disciplinas científicas y sus respectivas interfaces. También, sus integrantes plantearon la necesidad de continuar promoviendo conferencias verdaderamente transdisciplinarias, así como estimular las asociaciones de investigación entre grandes centros médicos y universitarios orientadas a objetivos precisos, para de este modo fortalecer el progreso en este campo. Con lo anterior, se pretende mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de amenazas para la vida y las enfermedades debilitantes, logrando beneficios en la atención médica a la población que envejece y ofreciendo potencial de empleo, además de reducir los presupuestos sanitarios (Fundación Europea de las Ciencias, 2005).

En el ámbito de la medicina, dado que las principales causas de muerte en Europa son el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, sumado a la transición demográfica que produce un envejecimiento de la población y a la alta prevalencia de enfermedades crónicas del sistema nervioso como la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer y otros padecimientos como la artritis y las oculares, los retos sanitarios que resulta necesario afrontar son distintos y requieren de asistir a un cambio de paradigma.

En esta evolución necesaria, la nanomedicina contribuirá en forma significativa en el desarrollo de nuevas herramientas de calificación de casos capaces de identificar predisposición genética a las enfermedades. En el futuro, el diagnóstico se centrará en la identificación de pacientes que requieren medicación preventiva para seleccionar el medicamento más apropiado y lograr controlar la respuesta al tratamiento.

Se han desarrollado diversas soluciones utilizando estructuras como *dendrimers*, *nanoesferas*, *nanoporos* y *puntos cuánticos* para tratar eficazmente y diagnosticar tempranamente enfermedades conocidas por todos, pero de difícil manejo como el infarto cardíaco, la diabetes, la insuficiencia renal y la infección por virus de inmunodeficiencia humana.

En América Latina, otras áreas que deben ser evaluadas es la investigación de aplicaciones nanotecnológicas en el tratamiento de enfermedades como el Chagas, la malaria y el dengue que cobra cientos de vidas, generando elevados costos en incapacidades y mano de obra cesante (Pastrana, 2007).

¿QUÉ SON LOS NANO-ROBOTS?

Son unos diminutos robots que se miden a una escala microscópica. El nombre viene de una combinación del término robot y la escala en la que estos dispositivos son construidos.

Se han creado en un contexto biológico, todavía no existen los nanobots de tipo mecánico pero siguen existiendo muchas investigaciones sobre el tema y hay esperanzas con esta tecnología en diferentes campos de la ciencia. Fue Richard Feynman en el año de 1959, el primer físico que predijo que en un futuro se podrían crear máquinas extremadamente pequeñas capaces de realizar actividades sorprendentes.

Diseño de nano-robots

Recientemente un grupo de investigadores ha desarrollado innovadoras ayudas a la investigación promoviendo la presencia de *nano-robots* aproximados a la realidad virtual. Simulaciones en tercera dimensión (3D) ayudaron a ingenieros a acelerar la investigación en la industria de semiconductores. Adriano Cavalcanti y sus colaboradores esperan, del mismo modo, que nano-robots y arterias virtuales aceleren el progreso en el desarrollo de *nano-robots*. El software NCD (diseño de control de nano-robots) es un sistema puesto en práctica para servir a modo de prueba para el prototipo de nano robots 3D, que es un avanzado simulador que proporciona la información física y numérica para el modelado de las tareas del nano-robot sirviendo como una plataforma de rápido desarrollo para la investigación médica con *nano-robots*. Las simulaciones NCD muestran cómo controlar un nano robot en el interior del cuerpo (Varon y Vargas-Parra, 2014).

Aplicación en la medicina

Por su tamaño son muy útiles para entrar en el cuerpo humano con mucha facilidad y realizan diversas tareas, entre ellas intentar neutralizar células cancerosas o reemplazando neuronas afectadas que se pueden tener cuando hay afectaciones por enfermedades tipo Parkinson y el Alzheimer. Los nanobots y nanomáquinas pueden curar el cuerpo humano de diversos males y enfermedades por lo que puede aplicarse en:

- ✚ Curar enfermedades de la piel utilizándolos en cremas y compuestos y su acción elimina grasa excesiva y piel muerta.
- ✚ Para la higiene bucodental (por ejemplo, enjuagues y cepillos que contengan nanorobots que identifiquen y combatan las caries, sarro o la placa, pudiendo extraer y expulsar partículas de alimentos de los dientes).
- ✚ Nanodispositivos médicos que trabajen en el sistema inmunológico buscando y combatiendo virus y bacterias presentes no deseadas (Márquez Urbina, 2014).
- ✚ En el tratamiento del cáncer se ofrece como alternativa de la quimioterapia y el tratamiento tradicional de radiación, que no solo mata a las células cancerosas humanas sino a las células sanas, causando la pérdida de cabello, fatiga, náuseas, depresión y otra serie de síntomas. El médico que practica la nanomedicina podría ofrecer al paciente una inyección de un tipo especial de nanorobots que buscaría células cancerosas para destruirlas, disipando la enfermedad en la fuente, dejando a las células sanas, intactas. Las molestias resultantes serían solamente un pinchazo en el brazo. Los nanorobots al navegar como los dispositivos contenidos en la sangre, se utilizarían para ayudar a diagnosticar el cáncer en sus primeras etapas y participar en la administración de fármacos inteligentes. Dos métodos se ha utilizado para orientar las nanopartículas a los sitios del tumor, los cuales se conocen como enfoque activo y pasivo. En la orientación activa, las nanopartículas se vinculan con ligantes específicos del tumor, mientras que la orientación pasiva se basa en la similitud del tamaño de las nanopartículas con las propiedades de la vasculatura del tumor. Los puntos cuánticos podrían ser conjugados con ligantes específicos del tumor para etiquetar las células cancerosas a fin de que el cirujano las identifique y pueda realizar una cirugía más precisa (Naftchi-Ardebili, 2011).
- ✚ En la terapia génica, los nanorobots médicos pueden tratar fácilmente las enfermedades genéticas mediante la comparación de las estructuras moleculares de ADN y proteínas que se encuentran en la célula a las estructuras de referencia conocidas o deseadas. Las irregularidades pueden ser corregidas y las modificaciones que se desean se realizan en el lugar. En algunos casos, la terapia de reemplazo cromosómica es más eficiente que la separación del cito (Márquez Urbina, 2014).
- ✚ Pueden auxiliar en procesos de tratamiento de aneurismas cerebrales y la detección de activación de cambios de patrones químicos relevantes para el aneurisma cerebral. Se toman los principales aspectos morfológicos relacionados con este para modelar el

estudio de nanorobots de detección y la interacción dentro del vaso sanguíneo deformado (Márquez Urbina, 2014). Otros usos de los nanorobots en neurología, son: monitoreo de la actividad cerebral, neuroprotección, las nanofibras en los implantes cerebrales, en la reparación de tejido tisular (Jain, 2006).

Aspectos relevantes

La nanotecnología es un campo emergente que proporciona nuevas oportunidades para proyectar y desarrollar dispositivos con capacidades sin precedentes. Uno de los aspectos de más interés son los nanomédicos, pequeños robots contruidos para curar enfermedades a nivel celular, donde un conjunto de estos dispositivos pueden destruir células defectuosas sin afectar las células saludables. Enfermedades con tratamientos complejos y dolorosos serán más fácilmente tratados con pocas secuelas para las células sanas (Simoies, Aguilar y Kofugi, 2006).

INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Dentro de la investigación epidemiológica una de las áreas más importantes y prometedoras es la relativa a la genética humana. A partir del desciframiento del código genético en general y el del ser humano en particular, los médicos —entre otras cuestiones— ahora cuentan con herramientas que les permiten entender más sobre los factores de riesgo de padecer enfermedades que pasan de una generación a otra o cuya base es de algún modo genética.

Toda la información genética de cualquier persona está contenida en la molécula de ácido desoxirribonucleico, abreviado como ADN, en la cual están presentes las unidades de la herencia denominadas genes. Estos determinan la síntesis de proteínas, que constituyen las unidades funcionales del organismo y son responsables de los caracteres humanos. Una alteración a nivel del ADN, denominada mutación, puede producir la síntesis de una proteína anómala, que tiene el potencial de contribuir al desarrollo de una enfermedad. Si la mutación afecta a una célula reproductiva se transmitirá a los descendientes, provocando una enfermedad hereditaria que puede perpetuarse en generaciones posteriores. Algunas enfermedades son monogénicas, esto es, provocadas fundamentalmente por un solo gen anómalo, pero la mayoría son poligénicas, en las que la enfermedad es producto de la interacción entre diferentes genes (Chacón, 2012) y otras causas.

Consecuentemente, un médico que mediante ciertos instrumentos de diagnóstico modernos tenga conocimiento de que un paciente tiene estas mutaciones genéticas puede

monitorearlo más eficazmente, determinar su grado de riesgo de resultar afectado y prescribirle con mayor oportunidad el tratamiento adecuado, incrementando la capacidad de prevención de enfermedades y su posibilidad de sobrevivencia.

Debido a los experimentos, ensayos clínicos y otros diseños, se han profundizado significativamente en el entendimiento de cómo la genética está vinculada a determinadas enfermedades. Tal es el caso del cáncer, ya que múltiples estudios realizados en los últimos años han identificado poco más de 50 genes que están correlacionados con la aparición de diversos tipos de cáncer o son factores de riesgo para desarrollarlos. Por ejemplo, los científicos han concluido que en ocasiones el cáncer colorrectal se asocia con las mutaciones de un gen denominado APC. Asimismo, han descubierto que las anomalías en los genes BRCA1 y BRCA2 exponen a una mujer a alrededor de un 50% de probabilidad de contraer cáncer de mama, y aumentan el riesgo de desarrollar tumores de ovario (Powell-Hamilton, 2013). No en vano la Real Academia de las Ciencias de Suecia otorgó el premio Nobel de Química 2015 a Tomas Lindahl, Aziz Sanjar y Paul Modrich por explicar los mecanismos de reparación del ADN, lo que contribuye a comprender aún más los padecimientos hereditarios y combatir el cáncer y otras enfermedades crónicas degenerativas.

Hoy en día, las pruebas genéticas se realizan en el cribado o *screening* de ácido desoxirribonucleico (ADN) analizando una pequeña muestra de sangre, fluidos u otros tejidos corporales para establecer si un individuo es portador de los genes de ciertos trastornos hereditarios (Nicholson, 2007). Desde luego, la evaluación genética específica para poder emitir un diagnóstico depende de la enfermedad o trastorno concreto que sospeche el médico.



Veamos, algunos casos de investigaciones en este campo innovador.

Alzheimer y origen étnico-racial

En un estudio nacional de la Asociación del Alzheimer en EE. UU. (n=2 162) se concluyó que resulta considerablemente más probable que los afroamericanos e hispanos de mayor edad se vean afectados por el Alzheimer y otros padecimientos similares que las personas mayores de raza blanca. Los resultados de los diferentes estudios varían, pero las investigaciones existentes indican que en los Estados Unidos, los afro-americanos de mayor edad tienen el doble de probabilidades que las personas mayores blancas de contraer Alzheimer. La probabilidad de que los hispanos mayores se vean afectados por esta enfermedad es de por lo menos una y media veces más que la de los blancos de mayor edad (Alzheimer's Association, 2010).

Un factor como lo es la raza puede ser un factor de riesgo para el Alzheimer y otras enfermedades similares.

De acuerdo con el reporte especial *Raza, etnicidad y la enfermedad de Alzheimer* (Alzheimer's Association, 2010, p. 9):

El factor genético que se asocia con la aparición tardía de los síntomas de Alzheimer es la apolipoproteína E (ApoE). Las personas heredan una forma del gen EApoE de cada uno de los padres. Aquellos que heredan la forma e4 del gen EApoE de uno de los padres tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Aquellos que heredan la forma e4 del gen de ambos padres corren un riesgo aún mayor.

Esófago de Barret

Este padecimiento se refiere a la transformación del epitelio esofágico normal en metaplasia columnar intestinal. Su prevalencia en la infancia es poco conocida, siendo escasas las investigaciones que la calculan y cuyos resultados son variables (0,3%-4,8%). La importancia de la detección precoz de esta alteración radica en el potencial riesgo de *malignización* a largo plazo. En adultos se han identificado distintos factores asociados con el desarrollo de esta patología como son la obesidad, el género masculino, el tabaquismo, la presencia de hernia de hiato o la duración de la clínica de RGE. "En la población infantil, no obstante, estos factores no se encuentran lo

suficientemente definidos” (Sanchís Blanco et al., 2013, p. 1). Parte del interés en su estudio es que resulta relativamente frecuente y predispone al desarrollo del adenocarcinoma esofágico (OAC) (Findlay, Middleton y Tomlinson, 2015).

Por tal motivo, diversos estudios se han efectuado para determinar los procesos que intervienen en el desarrollo de la metaplasia del Esófago de Barret (EB) y de esta forma generar marcadores para pacientes en riesgo. Mientras que se han identificado de manera contundente una serie de factores de riesgo adquiridos y aunque se supuso durante varios años que un componente genético aumentaba la susceptibilidad de ciertos individuos al EB, es últimamente cuando se evidenció tal la correlación. Dos investigaciones recientes de asociación del genoma completo (GWAS) han sugerido mecanismos subyacentes a la heredabilidad del BO, proporcionando así la primera evidencia directa con altos niveles de significancia estadística (Findlay et al., 2015).

Ya, desde comienzos del siglo actual, Sánchez-Fayos et al. (2002, pp. 260-261) apuntaban:

El gen de la ciclina D1 (cromosoma 9p) es un candidato a protooncogén. Normalmente codifica la síntesis de una proteína que se comporta como una subunidad de la enzima cinasa ciclina-dependiente (cdk), necesaria para la fosforilación de la proteína Rb (retinoblastoma), como veremos más adelante. Esta fosforilación libera de dicha proteína Rb efectores de la fase S del ciclo nuclear (por ejemplo, la proteína myc) que lleva adheridos y con ello activa la proliferación celular. Se ha encontrado hiperexpresión del gen de la ciclina D1 en un 40% de las muestras de mucosa de Barrett, tanto displásicas como no, por lo que parece ser un acontecimiento precoz en la carcinogénesis que estamos analizando.

En la actualidad se discute sobre la herencia del EB y varias asociaciones genéticas. Es un tema de investigación para futuros

investigadores médicos y gastroenterólogos y otras especialidades afines. Los descubrimientos servirán a miles de médicos en todo el mundo y a sus pacientes.

La enfermedad diverticular

La enfermedad diverticular (ED) es un trastorno gastrointestinal relativamente frecuente, especialmente en individuos mayores de 60 años. La patogénesis tanto de la diverticulosis como la de la ED ha generado controversias. Tradicionalmente las investigaciones se han adherido al concepto de que una dieta deficiente en contenido de fibra causa el desarrollo de divertículos en el colon o el intestino grueso (Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales, 2007). Sin embargo, resultados de dos estudios gemelos recientes han proporcionado evidencia concluyente de que la diverticulosis posee un fuerte componente genético; y aunque las investigaciones respecto al genoma completo (GWAS) proveyeron nuevos conocimientos sobre la arquitectura poligénica de las enfermedades humanas, apenas recientemente se inició el estudio genómico en materia de diverticulosis y la enfermedad diverticular (Reichert y Lammert, 2015). Lo anterior constituye un hecho sorprendente dado la alta morbilidad y mortalidad de la enfermedad, así como la carga económica que representa para los sistemas de salud en todo el mundo. Es una problematización que puede dar pie a diversas investigaciones que actualicen la biopatología molecular de la diverticulosis y la ED, proporcionando un sentido de entendimiento sobre cómo variantes genéticas aún no identificadas contribuyen a su desarrollo.



Diabetes mellitus de tipo 2

En el caso de esta enfermedad tan conocida, la literatura médica ha revelado que: el alelo D de la enzima común convertidora de angiotensina (ACE) I / polimorfismo del gen de D (rs4646994) predispone la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) y las afecciones cardiovasculares. Sin embargo, este hallazgo sigue siendo polémico en grupos asiáticos. Al-Serri, Ismael, Al-Bustan y Al-Rashdan (2015) llevaron a cabo un estudio para evaluar la asociación entre el ACE I / polimorfismo del gen de D con la DMT2 en una población árabe (Kuwait). Se genotipificaron los polimorfismos ACE I/D por alelo directo-específico en 183 controles sanos y 400 pacientes con enfermedades cardiovasculares con diabetes ($n = 204$) y sin ella ($n = 196$). El análisis estadístico realizado para comparar los grupos se hizo mediante el paquete estadístico "SNPassoc" y se utilizaron dos modelos genéticos: aditivo y codominante. Los resultados demostraron una correlación entre el alelo I y la diabetes mellitus de tipo 2 ($OR = 1.84$, $p = 0.00009$), ajustando por las variables de edad, género e índice de masa corporal.

La genética: Factor de riesgo

Los estudios anteriores son simplemente unas pocas muestras de las miles de investigaciones que están implementándose para analizar cómo aspectos genéticos son potencialmente un factor de riesgo significativo o predisponente y están vinculados con enfermedades de toda clase: cardiovasculares, crónicas degenerativas, respiratorias, mentales, etcétera.

Hoy los jóvenes estudiantes y futuros médicos pueden pensar en una infinidad de planteamientos de investigación dentro de este vasto campo. Y como hemos insistido en este manual, aunque no todos los egresados de Medicina se dedicarán a ser investigadores, sí todos van a tener que prepararse en la materia para mantenerse actualizados y poder realizar diagnósticos, intervenciones y medicaciones más apropiadas. Por ejemplo, los cardiólogos tendrán que atender a varios pacientes con fibrilación auricular y diversos trabajos (por ejemplo: Brugada et al., 1997) identificaron y localizaron el gen que es uno de los agentes causantes de la enfermedad; por ello, en familias que la han desarrollado deben hacerse estudios genéticos a sus integrantes para fines de prevención y un tratamiento mucho más oportuno.

DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA

Flores-Alfaro, Burguete-García y Salazar-Martínez (2012) en un excelente trabajo resumieron algunos de los diseños utilizados en la investigación de correlación genética, algunos de los cuales ya fueron comentados previamente, por lo que para evitar redundancia simplemente se mencionarán algunos aspectos sobre su aplicación a este campo.

Diseños de casos y controles

Estos diseños se usan principalmente para determinar correlaciones entre la variación en genes candidatos y enfermedades porque arrojan datos acerca de factores de riesgo ambientales, bioquímicos o genéticos después de que ha ocurrido la enfermedad analizada. “En estudios de base poblacional permiten analizar: 1) factores que originan mutaciones, 2) indicadores genéticos inespecíficos (como la consanguinidad y la mezcla de razas) en la etiología de las enfermedades y 3) el papel etiológico de los rasgos genéticos” (Flores-Alfaro et al., 2012, p. 88).

Diseños de cohorte

Resultan bastante utilizados en estudios de seguimiento e implican, como se ha mencionado, la implementación de al menos dos mediciones en distintos tiempos. En este tipo de investigaciones, normalmente se almacenan muestras biológicas que servirán para medir marcadores bioquímicos o identificar variantes genéticas que permitan evaluar relaciones entre marcadores genéticos y la enfermedad o rasgos fenotípicos, aplicando modelos estadísticos como el análisis de supervivencia. También, pueden constituir el punto de partida para aplicar estudios de casos y controles anidados en una cohorte o estudios de caso-cohorte (Flores-Alfaro et al., 2012).

Diseños basados en familias

De acuerdo con Flores-Alfaro et al. (2012, p.90) uno de los propósitos más comunes de estos diseños (conocidos como EAGBF) es:

...evaluar el grado de segregación familiar a través del número de integrantes que presentan la misma enfermedad; determinar si tal segregación se relaciona con exposiciones ambientales, susceptibilidad heredada o herencia cultural, y establecer la forma de herencia de la susceptibilidad genética. Estos diseños utilizan diversos enfoques: i) basados en tríos (selección de un caso afectado —caso índice o probando— y compararlo con los dos padres), ii) parejas de hermanos (hermano afectado comparado con un hermano no afectado), iii) parejas de padre e hijo y iv) familias extendidas (familiar afectado, padres y abuelos).

Para un profundizar en estos diseños, sus fortalezas y debilidades, así como los modelos de análisis, se recomienda a Flores-Alfaro et al. (2012).



EN RESUMEN

Con el desarrollo de diversas herramientas como la biología molecular y el ADN recombinante, la investigación epidemiológica y la práctica médica han evolucionado radicalmente. Y tal parece que en los próximos años podremos conocer el resto de los genes que son factores de riesgo para la mayoría de las enfermedades, con lo cual además de ser más precisos en la prevención y diagnóstico de ellas, estaremos en condiciones de fabricar mediante ingeniería genética medicamentos más efectivos y mejores tratamientos. Desde luego, hoy por hoy, aunque las pruebas genéticas permiten identificar genes anormales, no siempre es factible predecir en qué medida o con qué gravedad afectará ese gen a la persona que lo porta. Por ejemplo, en la fibrosis quística, la detección de un gen problemático o defectuoso en el cromosoma 7 no permite estimar con precisión si un niño tendrá graves problemas pulmonares o síntomas respiratorios leves (Nicholson, 2007).

Asimismo, la cuestión genética es parte de la historia porque diferentes enfermedades se desarrollan o potencian cuando se presenta la interacción de genes de alto riesgo y factores ambientales o causas externas. Conocer que un individuo porta determinado gen o una anomalía genética es una ventaja porque se puede trabajar de diversas maneras contra el hecho, pero hay otros factores de riesgo que resulta necesario contrarrestar. Las enfermedades son multicausales.



BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso, J. y Rodríguez, O. (2004). *Metodología de la investigación en ciencias de la salud*. Bogotá, DC, Colombia: Editorial Universidad Cooperativa de Colombia.
- Al-Serri, A., Fatma, I., Al-Bustan, S. A. y Al-Rashdan, I. (2015). Association of the insertion allele of the common ACE gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus among Kuwaiti cardiovascular disease patients. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System*. Publicación anticipada en línea. DOI: 10.1177/1470320315610255
- Alvarez-Cáceres, R. (2005). *Ensayos clínicos: Diseño, análisis e interpretación*. Barcelona, España: Ediciones Díaz de Santos.
- Alzheimer's Association (2010). *Reporte especial: Raza, etnicidad y la enfermedad de Alzheimer*. Recuperado de http://www.alz.org/documents_custom/ALZ_FF2010_Spanish_03.09.10.pdf
- Argimon, J. M. y Jiménez-Villa, J. (2012). *Métodos de investigación clínica y epidemiológica* (4a. Ed.). México, D. F., México: Elsevier.
- Bailey, S. L. y Handu, D. (2013). *Introduction to epidemiologic research*. Burlington, MA, EE. UU.: Jones & Bartlett.
- Bayona, M. y Olsen, C. (2004). *Observational Studies and bias in epidemiology*. The Young Epidemiology Scholars Program/The Robert Wood Johnson Foundation/ College Board. Recuperado de http://www.collegeboard.com/prod_downloads/yes/4297_MODULE_19.pdf
- Bottasso, O. (2013). *Aspectos básicos para la realización de una investigación clínica*. Buenos Aires, Argentina: Federación Argentina de Cardiología.
- Bowling, A. (2014). *Research methods in health: Investigating health and health services* (4a. Ed.). New York, NY, EE. UU.: McGraw-Hill.
- Brugada, R., Tapscott, T., Czernuszewicz, G. Z., Marian, A.J., Iglesias, A., Mont, L., Brugada, J.... Roberts, R. (1997). Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 336, 905-911.
- Castilla, J. (2009). Diseño y tipos de estudios epidemiológicos. En M. A. Royo y J. Damián (Eds.), *Método epidemiológico* (pp. 31-46). Madrid, España: Escuela Nacional de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación.
- Cerda, J. L. y Valdivia, G. C. (2007). John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Revista Chilena de Infectología*, 24(4), 331-334.
- Chacón, G. N. (2012). *Investigación genética*. Fundación Española del Corazón. Recuperado de <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/investigacion-genetica.html>

- Coe, F. M. (2015). *Science and medicine: Three sciences of medicine*. Recuperado de <http://kidneystones.uchicago.edu/science-and-medicine/>
- Dicker, R. C. (2002). Designing studies in the field. En M.B. Gregg (ed.), *Field epidemiology* (2a. Ed. (pp. 117-131). New York, NY, EE. UU.: Oxford University Press.
- De la Fuente, J. R., Martuscelli, J. y Alarcón-Segovia, D. (2004). El futuro de la investigación médica en México. *Gaceta Médica de México*, 140 (5), 519-524.
- Donis, J. H. (2013). Tipos de diseños de los estudios clínicos y epidemiológicos. *Avances en Biomedicina*, 2 (2), pp. 76-99.
- Doval, H. C. (2003). John Snow y la epidemia de cólera en Londres en 1854. Carta del Director. *Revista Argentina de Cardiología*, 71(6), 463-467.
- Duker, A. L. (2013). *The basics on genes and genetic disorders*. Recuperado de http://kidshealth.org/teen/your_body/health_basics/genes_genetic_disorders.html
- Findlay, J. M., Middleton, M. R. y Tomlinson, I. (2015). Genetic susceptibility to Barrett's oesophagus: Lessons from early studies. *United European Gastroenterology Journal*. Publicación anticipada en línea. DOI: 10.1177/2050640615611018
- Flores-Alfaro, E., Burguete-García, A. I., y Salazar-Martínez, E. (2012). Diseños de investigación en epidemiología genética. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 31(1), 88-94
- Framingham Heart Study (2015). *History of the Framingham Heart Study*. National Heart, Lung, and Blood Institute. Recuperado de <https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>
- Fundación Europea de las Ciencias (ESF) (2005). *Nanomedicine*. Recuperado de http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Nanomedicine.pdf
- Gálvez- Vargas R., Delgado-Rodríguez, M. y Cavanillas-Bueno, A. (1992). Estudios de cohortes. En P. Gil, J. Del Rey et al., *Medicina preventiva y salud pública* (pp. 105-115). Barcelona, España: Editorial Masson-Salvat.
- Gómez, M. (2015). *Los valores de la medicina en la investigación*. Recuperado de https://www.cgcom.es/sites/default/files/06_11_28_valores_medicina_investigacion_0_1.pdf
- Gómez-Gómez, M., Danglot-Banck, C., Huerta Alvarado, S. G. y García, G. (2003). El estudio de casos y controles: su diseño, análisis e interpretación, en investigación clínica. *Revista Mexicana de Pediatría*, 70 (5), 257-263.
- Guest, G. (2015). Introduction to public health research methods. En G. S. Guest y E. Namey, *Public health research methods* (pp. 1-30). Thousand Oaks, CA, EE. UU.: SAGE.
- Hall, T. C., Bilku, D. K., Al-Leswas, D., Neal, C. P., Horst, C., Cooke, J.... Dennison, A. R. (2015). A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: a pilot study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 39(3), 301-312. doi: 10.1177/0148607113518945

- Hernández, M. (2009). *Epidemiología: Diseño y análisis de estudio*. Buenos Aires, DC, Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- Hernández-Ávila, M., Garrido-Latorre, F. y López-Moreno, S. (2000). Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México*, 42(2), 144-154.
- Hernández-Galicia, R. (1989). *SIDA con factor de riesgo postransfusión, receptores y contactos*. México, D. F., México: Petróleos Mexicanos.
- Hernández-Sampieri, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación* (6a. Ed.). México, D. F., México: Mcgraw-Hill Interamericana.
- Hernández-Sampieri, R., Méndez, S. y Mendoza, C. P. (2015). *Metodología de la investigación* (6a. Ed.). *Online Learning Center*. Recuperado de http://novella.mhhe.com/sites/000001251x/information_center_view0/
- HHS (2012). *Principles of epidemiology in public health practice* (3a. Ed.). Atlanta, GA, EE. UU.: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) .
- Honorato, J. (2001). Ensayos clínicos fase III. En A. G. García y L. Gandía, *El ensayo clínico en España* (pp. 137-148). Madrid, España: Farmaindustria.
- Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales (2007). *Lo que usted debe saber sobre la enfermedad diverticular*. Recuperado de la base de datos de Medline (NIH Publication no. 07-5535S).
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz / Secretaría de Salud (2012). *Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) en México 2011*. México, D. F., México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
- Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (US NIH) (2013). *Nanomedicine*. Recuperado de <http://commonfund.nih.gov/nanomedicine/overview>
- Jacobsen, K. H. (2011). *Introduction to health research methods: A practical guide*. Sudbury, MA, EE. UU. Jones & Bartlett Learning.
- Jain, K. K. (2006). *Role of nanotechnology in developing new therapies for diseases of the nervous system*. *Nanomedicine*, 1(1), 9-12.
- Kalberg J, P. E. y Speers, M. A. (2010). *Revisión de ensayos clínicos: Una guía para el comité de ética*. Hong Kong, China: Karlberg, Johan Petter Einar.
- Koon, T. K., Ounpuu, S., Hawken, S., Pandey, M. R., Valentin, V., Hunt, D...Yusuf, S. (2006). Tobacco use and risk myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: A case-control study. *The Lancet*, 368(9536), 647-658.
- Laporte, J. L. (1998). *Principios básicos de investigación clínica*. México, D. F., México: Elsevier. Recuperado de <https://www.icf.uab.es/llibre/pdf/Pbic.pdf>

- Lazcano-Ponce, E., Salazar-Martínez, E., Gutiérrez-Castrellón, P., Angeles-Llerenas, A., Hernandez-Garduño, A. y Viramontes, J. L. (2004). Ensayos clínicos aleatorizados: Variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*, 46(6), 559-584.
- Lazcano-Ponce E., Salazar-Martínez, E. y Hernández-Ávila, M. (2001). Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teóricos, variantes y aplicaciones. *Salud Pública de México*, 43(2), 135-150.
- Lazcano-Ponce, E., Fernández, E., Salazar-Martínez, E. y Hernández-Ávila, M. (2000). Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública de México*, 42(3), 230-241.
- López-Cervantes, M., Salmerón-Castro, J., López-Carrillo, L., Hernández-Ávila, M., Schneider, M. y Koiffman, S. (1994). Diccionario de términos epidemiológicos. *Salud Pública de México*, 36(2), 214-242.
- Mann, C. J. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional and case-control studies. *Emergency Medicine Journal*, 20(1), 54-60.
- Manterola, C. y Otzen, T. (2015). Estudios experimentales 2da. Parte. Estudios cuasi-experimentales. *Internacional Journal Morphology*, 33(1), 382-387.
- Marcone, D. N., Vidaurreta, M., Ellis, A., Ekstrom, J., Cukier, D., Videla, C....Echavarría, M. (2011). Infección respiratoria aguda viral en niños menores de cinco años: Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 109(4), 296-304/296.
- Márquez Urbina, P. (2014). *Nanobots*. Ica, Perú: Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica.
- Marshall, G. et al. (1948, 30 de octubre). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *British Medical Journal*, 2, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.4582.769>
- Martin, C. (2006). *Welcome to Nanomedicine*. Gainesville, FL: Future medicine.
- Martínez- González, M. A., Ruiz-Canela, M. y de Irala, J. (2011). Ensayos clínicos: Diseño y métodos. En M. A. Martínez-González, M. Seguí-Gómez, S. C. Chillerón, *Compendio de salud pública* (2a. Ed.) (63-88). Pamplona, España: Ulzama Digital.
- Pastrana, H. F. (2007). Nanomedicina: Estado del Arte. *Revista de Ingeniería*, 25, 60-69.
- Naftchi-Ardebili, K. (2011). Nanorobots: Novel technology for cancer therapy. Recuperado de <http://triplehelixblog.com/2011/09/nanorobots-novel-technology-for-cancer-therapy/>
- Nicholson, L. (2007). *Genetic testing*. Recuperado de <http://kidshealth.org/parent/system/medical/genetics.html>
- Owen, N., Spathonis, K. y Leslie, E. (2005). *Understanding and influencing physical activity to improve health outcomes*. Recuperado de <http://www.walk21.com/papers/Zurich%2005%20Owen%20Understanding%20and%20Influencing%20physical%20activity.pdf>

- Pérez, J. A., Zamorano, M., Torres, M., Fuentes, A. y Mancilla, M. (2009). Cáncer de tiroides pediátrico. Serie de casos. *Revista Chilena de Cirugía*, 61 (1), 21-26.
- Pérez-López, F. R., Larrad-Mur, L., Kallen, A., Chedraui, P. y Taylor, H. S. (2010). Gender differences in cardiovascular disease: Hormonal and biochemical influences. *Reproductive Sciences*, 17(6), 511-531.
- Pérez Gómez B, R. A.-A. (2009). *Método epidemiológico*. Madrid, España: Escuela Nacional de Sanidad.
- Pérez Tamayo, R. (2005). Qué es la investigación clínica y dónde se ubica dentro de la investigación científica. En D. Alarcón, De la Fuente, J. R. y Velázquez, A. (Eds.), *Fundamentos de la investigación clínica* (pp. 9-20). México, D. F., México: Siglo XXI Editores.
- Pollán, M. y Pérez Gómez, B. (2009). Estudios de cohortes. En M. A. Royo Bordonada y J. D. Moreno, *Método epidemiológico* (pp. 93-116). Madrid, España: Escuela Nacional de Sanidad.
- Powell-Hamilton, N. (2013). *Todo sobre la genética*. Fundación Nemours. Recuperado de http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/about-genetics-esp.html#
- Reichert, M. C. y Lammert, F. (2015). The genetic epidemiology of diverticulosis and diverticular disease: Emerging evidence. *United European Gastroenterology Journal*, 3(5), 409–418. DOI: 10.1177/2050640615576676
- Reynolds, H. W. y Guest, G. (2015). Designing research. En G. S. Guest y E. Namey, *Public health research methods* (pp. 31-68). Thousand Oaks, CA, EE. UU.: SAGE.
- Rosling, H. (2006, febrero). *Hans Rosling nos muestra las mejores estadísticas que hayamos visto*. Recuperado de http://www.ted.com/talks/hans_rosling_shows_the_best_stats_you_ve_ever_seen?language=es
- Royo Bordonada, M. A. y Damián Moreno, J. (2009). *Método epidemiológico*. Madrid, España: Escuela Nacional de Sanidad.
- Sallis, J. F., Owen, N. y Fotheringham M. J. (2000). Behavioral epidemiology: a systematic framework to classify phases of research on health promotion and disease prevention. *Annals of Behavioral Medicine*, 22(4), 294-298.
- Sánchez-Fayos, P., Martín, M. J., González, A., Bosch, O., Polo, B., Arocena, C. y Porres, J. C. (2002). El esófago de Barrett: La realidad biológica de una metaplasia columnar premaligna. *Gastroenterología y Hepatología*, 25(4), 254-66.
- Sanchís Blanco, G., Ibáñez Pradas, V., Couselo Jerez, M., Fonseca Martín, R., Vila Carbó, J. J. y García-Sala, C. (2013). *Factores de riesgo del esófago de Barrett en niños: Estudio caso-control*. Recuperado de file:///C:/Users/rhsrh_000/Documents/SALUD%20PÚBLICA/genética/Barret%20español.pdf

- Sequeiro-Rojas, L. A. y Montero-Alfaro, A. (2007). Miomatosis uterina en una mujer joven, nulípara. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, LXIV (579), 71-75.
- Simoës, L., Aguilar, L. y Kofugi, S. (2006, junio). *¿Qué son nanorobots?* Trabajo presentado en el 3er. Congreso Internacional de Gestión de Tecnología y Sistemas de Información. San Pablo, Brasil.
- U. S. Department of Health of Human Services (2012). *Principles of epidemiology in public health practice: an introduction to applied epidemiology and biostatistics* (3a. Ed.). Atlanta, GA, EE. UU.: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recuperado de <http://www.cdc.gov/ophss/csels/dsepd/SS1978/SS1978.pdf>
- Universidad Carlos III de Madrid (2015). *Estudios de casos y controles*. Madrid, España: Departamento de Estadística. Recuperado de <http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/amalonso/esp/bstat-tema6.pdf>
- University of Michigan (2010). *Cross-sectional study/ Prevalence study*. School of Public Health. Recuperado de http://practice.sph.umich.edu/micphp/epicentral/cross_sectional.php
- Varon, R. y Vargas-Parra, Y. (2014). *Nanorobots en la medicina*. Recuperado de https://www.academia.edu/9267709/NANOBOTS_EN_LA_MEDICINA_NANOBOTS_EN_LA_MEDICINA
- Villalobos-Hernández, A., Campero, L., Suárez-López, L., Atienzo, E. E., Estrada, F. y De la Vara-Salazar, E. (2015). Embarazo adolescente y rezago educativo: Análisis de una encuesta nacional en México. *Revista Salud Pública*, 57(2), 135-143.
- Wilkinson, R. y Marmot, M. (2003). *Social determinants of health: The solid facts* (2a. Ed.). Copenhagen, Denmark: World Health Organization.
- Yousfi, S., Matthews, G., Amelang, M. y Schmidt-Rathjens, C. (2004). Personality and disease: Correlations of multiple trait scores with various illnesses. *Journal of Health Psychology*, 9(5), 627-647. doi: 10.1177/1359105304045339
- Xing, F. F., Neeland, I. J., Gore, M. O., Ayers, C. R., Paixao, A. R. M., Turer, A. T....McGuire, D. K. (2014). Association of prediabetes by fasting glucose and/or haemoglobin A1C levels with subclinical atherosclerosis and impaired renal function: Observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 11(1), 11–18.