

8. Diseños de estudio analíticos

La arquitectura de las diversas estrategias para probar hipótesis mediante estudios epidemiológicos, una comparación de sus fortalezas y debilidades relativas, y una investigación en profundidad de los diseños principales.

Diseños de estudio epidemiológicos

En capítulos previos investigamos distintos temas relacionados con la definición de enfermedades y otros resultados relacionados con la salud, con la cuantificación de la ocurrencia de daños en poblaciones, con la relación de las tasas de enfermedad con los factores de interés, y con la exploración y monitorización de las tasas de enfermedad sus relaciones en las poblaciones. Nos hemos referido a estudios de cohortes, de corte transversal, y estudios caso-control como las fuentes de las medidas que hemos examinado, pero los diseños de estudio en sí mismos eran secundarios para nuestro interés. En este capítulo definiremos y compararemos los distintos diseños de estudio y su utilidad para la investigación de relaciones entre un resultado y una exposición o factor de estudio. Luego examinaremos dos diseños – ensayos de intervención y estudios caso-control – en mayor profundidad.

Los diseños de estudio discutidos en este capítulo se denominan analíticos porque generalmente (no siempre) se emplean para probar una o más hipótesis específicas, típicamente las que plantean que una exposición es un factor de riesgo para una enfermedad o que una intervención es efectiva en la prevención o cura de una enfermedad (o cualquier otra ocurrencia o condición de interés). Por supuesto, los datos obtenidos en un estudio analítico también pueden ser explorados en forma descriptiva y los datos obtenidos en un estudio descriptivo pueden ser analizados para probar hipótesis. Así, la distinción entre los estudios “descriptivos” y “analíticos” es una de intención, objetivos, y enfoque más que de diseño. Es más, la utilidad de la distinción está mermando gracias a un amplio consenso (¿dogma?) a favor de la prueba de hipótesis. Dado que la caracterización de un estudio como “sólo descriptivo” tiende a desvalorizarlo, es comprensible que los investigadores traten de presentar sus estudios como “analíticos” y “guiados por hipótesis” para dar una mejor impresión y mejorar sus posibilidades de conseguir financiación y espacio para la publicación. (Las opiniones aquí expresadas no son necesariamente las de los auspiciantes!).

Sea el estudio “descriptivo” o “analítico”, es importante identificar claramente los objetivos del estudio (de preferencia identificar los parámetros específicos a ser medidos – ver Rothman y Greenland) y la justificación (i.e., la razón para llevar a cabo la investigación). Hay innumerables decisiones, juicios, y compromisos que deben realizarse durante el diseño, ejecución, análisis, e interpretación de un estudio, y las principales guías para realizarlos son los objetivos de estudio y la justificación. Por ejemplo, si el objetivo es probar hipótesis, el investigador diseña y ejecuta el estudio de manera de maximizar la utilidad de los datos para probar estas hipótesis. El no mantener los objetivos de estudio presentes en la mente en todo momento aumenta la ventaja de la retrospectiva sobre la previsión.

Las investigaciones epidemiológicas de la etiología de la enfermedad encuentran muchos desafíos, sobretodo cuando deben lidiar con uno o más de los siguientes:

1. Dificultades en la definición y medición de enfermedad;
2. Imprecisión en la determinación del momento del comienzo de la enfermedad;
3. Intervalos prolongados entre la exposición a un agente causal y el comienzo del daño (período de inducción) y entre el comienzo de la enfermedad y su detección (latencia);
4. Etiología multifactorial de la enfermedad; y
5. Efecto diferencial de los factores de interés sobre la incidencia y la evolución de la enfermedad.

[Ver Mausner y Kramer, Capítulo 7, pags. 178 y siguientes.]

Es aún más abrumador pensar en estudios de fenómenos distintos a las enfermedades clínicas, para los que hay menos auxilio de los recursos biomédicos.

En vista de estos y otros desafíos, incluyendo los aspectos logísticos y prácticos de acceder a los sujetos, la medición de las variables de interés, la protección de los derechos de los participantes, y la obtención de suficientes casos en el caso de las enfermedades raras, la estrategia analítica básica puede caracterizarse como “por cualquier medio (ético) necesario”, junto a “trata de conseguir lo mejor pero si no hay más remedio, arréglate con lo que hay disponible”. Por esta razón hay innumerables variaciones en los detalles del diseño de estudio. Pero en términos de la arquitectura básica – como se ensamblan los distintos componentes principales del estudio – hay ciertos diseños básicos.

Clasificación tradicional de los diseños de estudio epidemiológicos

Una secuencia lógica de los diseños de estudio que se encuentran en epidemiología es:

1. Informes de casos
2. Series de casos
3. Ecológicos (también llamados de correlación)
4. Corte transversal
5. Caso-control
6. De seguimiento/cohortes
7. Ensayos de intervención/ensayos controlados

Los primeros dos diseños se emplean en los estudios clínicos, más que epidemiológicos, pero a menudo son precursores de los estudios epidemiológicos. Los dos diseños siguientes se consideran fundamentalmente descriptivos, el último diseño se considera fundamentalmente analítico, y los

diseños 5 y 6 pueden ser usados en modo analítico (prueba de hipótesis) o descriptivo, dependiendo del punto al cual se orienta la investigación hacia hipótesis específicas pre-existentes. Por supuesto, puede ser difícil obtener recursos para un estudio de larga duración o muy costoso sin hipótesis *a priori*, pero hay excepciones. Una vez que los datos han sido recogidos, con el propósito que sea, a menudo serán sometidos a una búsqueda (“búsqueda y destrucción”, como dirían algunos, “busca y encontrarás” dirían otros) de otras asociaciones y percepciones.

Progresión en el tipo de estudio

En el escenario clásico o ideal, los estudios de la etiología de la enfermedad se desarrollan a partir de investigaciones sencillas, económicas y rápidas que identifican hipótesis a otras complejas, costosas y de larga duración que evalúan estas hipótesis. Los estudios generales, exploratorios típicamente se llevan a cabo antes de los estudios altamente focalizados.

Síndrome o brote nuevo

El estímulo para investigar la etiología de una enfermedad puede ser provocado por la aparición de un síndrome nuevo o que no era reconocido anteriormente. En estos casos los esfuerzos iniciales estarán dirigidos a caracterizar el síndrome, desarrollando una definición de caso, y buscando características que diferencian las personas con la enfermedad de las que no tienen la enfermedad. O, una enfermedad ya conocida puede ocurrir en un grupo poblacional o área geográfica donde no se creía que hubiera ocurrido antes. Estas situaciones que se escapan de la rutina producen un informe de caso en una revista médica, la notificación a los funcionarios de salud pública, u otras acciones que llevan a los estudios iniciales – típicamente series de casos e investigaciones de brote – para definir la naturaleza de la situación y buscar pistas sobre sus causas.

Como describimos en un capítulo anterior, la historia de la epidemiología del SIDA siguió este patrón clásico. El reconocimiento del SIDA comenzó con informes de casos y series de casos que describían hombres jóvenes de California y la Ciudad de Nueva York que eran sanos salvo por el hecho de presentar una neumonía a *Pneumocystis carinii* (NPC) o un Sarcoma de Kaposi (*MMWR* 1981;30:250-2 y 305-8). Antes de ese momento la NPC había sido observada únicamente en pacientes que habían sido inmunodeprimidos por indicación médica, debido a una intervención de trasplante. El Sarcoma de Kaposi era una enfermedad conocida en Africanos y hombres mayores de origen mediterráneo. Las series de casos iniciales describieron características comunes y variables del síndrome. Por ejemplo, todos los pacientes eran hombres que tenían relaciones sexuales con hombres, la mayoría habían tenido un gran número de compañeros sexuales, y muchos usaban inhalantes, un tipo de droga recreativa.

Las series de casos llevaron a una definición inicial de caso de SIDA con el fin de identificar casos adicionales y comenzar la vigilancia. Con una definición de caso, fue posible llevar a cabo estudios caso-control en que las personas con la enfermedad podían ser comparadas con personas sin la enfermedad y se podían identificar características asociadas con la condición. La comparación de los casos de SIDA con controles masculinos homosexuales aparentemente sanos indicó que los casos tenían un mayor número de compañeros, se involucraban más con ciertas prácticas sexuales (coito anal, “fisting”) y mayor exposición a drogas utilizadas para aumentar el placer sexual. Estos hallazgos llevaron a la realización de estudios analíticos para probar estas y otras hipótesis sobre la exposición.

Los informes de casos y las series de casos son el camino clínico para la definición y reconocimiento de entidades mórbidas y formulación de hipótesis. Estos estudios no son “epidemiológicos” en el sentido de que no tienen grupo de comparación o población de referencia. Por otro lado, uno podría pensar en una comparación implícita con “el conocimiento común”, “la experiencia general”, etc., cuando las características de los casos son llamativas. Un ejemplo interesante es la historia de la exposición materna a dietilbestrol (DES) en mujeres adolescentes con adenocarcinoma de la vagina. Otras enfermedades en que el camino de la clínica hacia el desarrollo de hipótesis fue importante son las caries dentales y el flúor, las malformaciones congénitas asociadas posteriormente a la infección materna con rubéola y la fibrodisplasia retrolental en los recién nacidos prematuros luego relacionada con la exposición a oxígeno.

A veces la aparición de un síndrome nuevo es suficientemente alarmante para que las autoridades de salud pública sean notificadas y se involucren desde el principio. Por ejemplo, el síndrome de shock tóxico, con su rápida evolución clínica maligna, la Enfermedad de los Legionarios, en que los participantes en la convención se enfermaron gravemente con horas de diferencia entre ellos, y las infecciones rápidamente fatales por Hanta Virus entre los Indios Americanos que vivían en el Suroeste de EEUU en 1994 provocaron investigaciones por las autoridades de salud pública, permitiendo así una investigación más intensiva de los factores microbiológicos y ambientales.

Estudios descriptivos y vigilancia

Un estímulo alternativo para la investigación puede venir de la actividad de vigilancia o un estudio descriptivo de vigilancia. El estudio descriptivo puede ser un re- análisis de datos recolectados con algún otro fin (p.ej., de una encuesta nacional de población o posiblemente de un estudio analítico para otra hipótesis o aún con respecto a otra enfermedad), un estudio de mapeo en que las tasas de enfermedad se grafican geográficamente, o un estudio “ecológico” que utiliza datos de poblaciones más que de individuos. Por ejemplo, la observación de Warren Winklestein de que en la Tercer Encuesta Nacional sobre Cáncer de EEUU las áreas con tasas altas de cáncer de cuello uterino tendían a tener tasas altas de cáncer de pulmón, le llevó a plantear la hipótesis de que el fumar cigarrillos podría ser un factor de riesgo para el cáncer de cuello.

Sin embargo, las observaciones hechas a partir de datos recogidos a nivel poblacional requieren cuidados adicionales para su interpretación. Por ejemplo, las tasas de cáncer de colon son más altas en los condados de EEUU que usan fundamentalmente aguas superficiales y en países con un consumo de carne per cápita alto. Estas relaciones sugieren que algo del agua superficial, p.ej., la cloración, y algo sobre el consumo de carne, p.ej., el consumo de grasas saturadas, pueden ser factores en el desarrollo del cáncer de colon. Sin embargo, como la exposición no se conoce a nivel individual, es posible que los casos de cáncer de colon no son las personas mismas que beben el agua clorada o comen carne. El intento de inferir características o relaciones individuales a partir de mediciones hechas a nivel de grupo se denomina “falacia ecológica”. Los estudios ecológicos, o de nivel de grupo, pueden, sin embargo, contribuir con información importante, y no sólo en modo exploratorio.

Una vez que se ha propuesto una hipótesis, los estudios analíticos son el siguiente recurso epidemiológico. La progresión de los diseños en este punto depende de la naturaleza de la enfermedad y la exposición, y otros factores. Para muchas enfermedades, especialmente las raras, la

secuencia habitual es comenzar con estudios caso-control (dado que estos en general tienen el diseño más eficiente y logísticamente más práctico) y, salvo que se obtengan y se acepten resultados negativos, continúan con estudios de seguimiento y posiblemente estudios de intervención.

Estudios a nivel individual

Aunque parece que estamos en proceso de una “transición epidemiológica”, la mayor parte de los estudios analíticos tienen al individuo como unidad para la recolección de datos y análisis. Así, los cuatro tipos de diseños de estudio analíticos generalmente son considerados estudios de nivel individual, aunque veremos que también pueden ser empleados para investigaciones en que el grupo es la unidad de análisis. Estos diseños primarios básicos son:

De corte transversal

Un estudio de corte transversal es aquel en que los sujetos son muestreados sin tener en cuenta su condición de enfermedad y se estudian en un momento particular del tiempo, como una encuesta de salud con muestreo al azar. El término “estudio de corte transversal” (o “estudio de prevalencia”) habitualmente se refiere a estudios de nivel individual, aunque los estudios ecológicos son típicamente (aunque no necesariamente) de corte transversal, también. La población diana es generalmente aquella cuya identificación es por otros intereses más generales (p.ej., una entidad política o geográfica, una profesión o un grupo laboral, o una organización importante como sindicato, seguro de salud, o un cuerpo de estudiantes), pero no necesariamente es así.

En un estudio de corte transversal, se evalúa el estado actual o histórico del individuo y puede ser examinado en relación a una exposición actual o pasada. Estos estudios son obviamente más útiles para condiciones que no son rápidamente fatales, no demasiado raras, y/o no llaman la atención del médico en forma rutinaria (p.ej., presión arterial elevada, colesterolemia elevada, muchos trastornos psiquiátricos, dieta, infección subclínica, y los marcadores serológicos de infecciones previas).

Dado que los participantes de un estudio de corte transversal se eligen sin conocimiento previo de su enfermedad o exposición previa, dichos estudios pueden ser usados para estimar la prevalencia de tanto las enfermedades como las exposiciones y por lo tanto calcular las razones de prevalencia y los odds ratio de prevalencia.

Entre los estudios de corte transversal más conocidos en EEUU están las encuestas de hogares periódicas (mediante entrevista) del Centro Nacional de Estadísticas de Salud [U.S. National Center for Health Statistics (NCHS)], La Encuesta Anual (por teléfono) de Factores de Riesgo de Comportamiento llevado a cabo por Centro de Control y Prevención de Enfermedades norteamericano [U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)], y los estudios de seroprevalencia de VIH. A veces el proceso de selección de sujetos para un estudio de seguimiento (p.ej, Estudio de Prevalencia del Ensayo de Prevención Primaria de la Enfermedad Coronaria de la Clínica de Investigación de Lípidos [Lipids Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial prevalence study]) sirve como estudio de corte transversal. El estudio transversal NCHS NHANES [Encuesta Nacional de Evaluación de la Salud y la Nutrición (National Health and Nutrition Examination Survey)] se convirtió en un estudio de seguimiento cuando los participantes fueron re-

examinadas diez años más tarde, constituyendo el Estudio de Seguimiento de NHANES (NHANES Follow-up Study).

Fortalezas

- Puede estudiar la población entera o una muestra representativa.
- Provee estimaciones de la prevalencia de todos los factores medidos.
- Mayor poder de generalización.

Debilidades

- Susceptible a sesgo de selección (p.ej., sobrevida selectiva)
- Susceptible a clasificación errónea (p.ej., recuerdo)
- La información sobre todos los factores se recoge en forma simultánea, de manera que puede ser difícil establecer una “causa” putativa que anteceda al “efecto”.
- No es bueno para enfermedades raras o exposiciones raras.

Estudios caso-control (caso-referencia, etc.)

Un estudio caso-control es aquel en que se identifican personas con una condición (“casos”), se identifican sujetos adecuados para la comparación (“controles”), y los dos grupos son comparados con respecto a una exposición previa. Así los participantes son muestreados por condición de enfermedad. Los estudios caso-control se usan en la epidemiología de las enfermedades infecciosas. La investigación y refinamiento del diseño caso-control, un proceso que comenzó a mediados del siglo XX (ver los artículos clásicos por Cornfield, 1951 y Mantel y Haenszel, 1959) constituye una innovación significativa en la investigación basada en población. (Nota: la analogía que presumiblemente llevó a los teóricos de los estudios caso-control a tomar el término “control” a partir de los diseños experimentales es precisa sólo en un sentido general, i.e., en ambos casos el grupo control sirve de punto de referencia para la comparación del grupo de interés primario. Sin embargo, dadas las arquitecturas básicamente diferentes de los estudios experimentales y caso-control, allí termina la analogía y probablemente ha sido una fuente de confusión en trabajos anteriores sobre el diseño caso-control. Ver el final de la sección sobre sesgo de selección en el próximo capítulo).

Dado que los sujetos son identificados después de que se ha desarrollado la enfermedad, y recién entonces se investiga una exposición previa, el estudio caso-control también es llamado de diseño “retrospectivo” o “hacia atrás”. Este diseño “hacia atrás” genera mayores demandas en términos de sofisticación metodológica y analítica. Sin embargo, al asegurar un mayor balance del número de casos y no casos, el diseño caso-control generalmente ofrece una eficiencia estadística mucho mayor que otros diseños, dándole una ventaja fundamental para el estudio de enfermedades raras.

Los estudios caso-control pueden usar casos prevalentes (i.e., existentes en el momento que comienza el estudio) o casos incidentes (i.e., casos diagnosticados recién durante el período de estudio). En el primer caso, la distinción entre un estudio caso-control y un estudio de corte transversal puede ser muy difusa. Además, los datos recolectados por medio de otros tipos de

estudios pueden ser analizados como si los datos hubieran venido de un estudio caso-control, creando así otra fuente de confusión.

Dado que los estudios caso-control seleccionan participantes en base a la presencia o no de la enfermedad, el diseño caso-control no permite una estimación de incidencia o prevalencia de la enfermedad, salvo que hayan datos disponibles sobre el tamaño poblacional. Mientras los participantes sean seleccionados sin tener en cuenta su exposición, el estudio puede estimar la prevalencia de una o más exposiciones. Con estas prevalencias, a su vez, podemos estimar un odds ratio de exposición que podemos entonces utilizar para estimar la razón de densidad de incidencias o la razón de incidencias acumuladas en la población blanco.

Fortalezas

- Bueno para enfermedades raras
- Eficiente en recursos y tiempo

Debilidades

- Susceptible a sesgo de selección (p.ej., los casos y los controles pueden no ser apropiadamente “representativos”).
- Susceptible a sesgo de clasificación errónea (p.ej., recuerdo selectivo)
- Puede ser difícil establecer que la “causa” precedió el “efecto”.

Estudios de seguimiento

Junto a los estudios caso-control, los estudios de seguimiento constituyen la otra estrategia observacional básica para probar hipótesis. En un estudio de seguimiento, personas sin la enfermedad son seguidas en el tiempo para ver quien desarrolla la enfermedad, y la incidencia de la enfermedad en personas con cierta característica es comparada con la incidencia en personas sin esa característica. Si la población seguida es un grupo definido de personas (una “cohorte”), entonces el estudio es denominado de cohortes. En forma alternativa, la población bajo estudio puede ser dinámica (p.ej., la población de un área geográfica).

Los estudios de seguimiento pueden ser realizados “retrospectivamente”, cuando la población en riesgo puede ser definida en algún momento del pasado y ser seguida hacia delante en el tiempo, o “prospectivamente”, en que la población es identificada o seleccionada por el investigador y luego seguida en el tiempo hacia delante.

Dado que la población de estudio para un estudio de seguimiento es seleccionada de entre las personas que están libres de enfermedad, este diseño puede estimar la incidencia basado en casos nuevos que se desarrollan durante el período de seguimiento. Como el investigador puede estimar la incidencia por separado para los participantes expuestos y los no expuestos, la razón de densidad de incidencias y/o la razón de densidades acumuladas pueden ser directamente calculadas a partir de las estimaciones de incidencia. En algunos casos, la población de estudio es seleccionada en base a un estudio inicial de corte transversal (p.ej., las cohortes de Framingham y Evans County). En estos casos, las prevalencias de exposición en la población de estudio también pueden ser directamente

estimadas, aunque esta facultad proviene del componente de corte transversal, y no del componente de seguimiento.

Fortalezas

- Mejor para exposiciones raras
- Menor confusión sobre el tiempo relativo de aparición de la exposición y la enfermedad que con otros diseños observacionales.

Debilidades

- Costoso y prolongado en el tiempo si la enfermedad es rara y/o demora mucho tiempo en desarrollarse.
- Las pérdidas al seguimiento (atrición) pueden llevar a un sesgo de selección.
- Estadísticamente relativamente ineficientes salvo que la enfermedad sea común.

Ensayos de intervención (ensayos controlados)

Un ensayo de intervención es un estudio de seguimiento en que la exposición principal en estudio es aplicada por el investigador. Esta es la única forma experimental de estudio epidemiológico, aunque también es observacional por el hecho de que los sujetos permanecen en sus ambientes habituales. En un ensayo de intervención, el investigador decide cuáles sujetos serán “expuestos” y cuáles no (al contrario de los estudios naturales en que los sujetos “eligen” su grupo de exposición al “decidir” si fumar, beber, hacer ejercicio, trabajar en ambientes peligrosos, exponerse a desechos tóxicos, respirar aire contaminado, desarrollar presión arterial elevada, desarrollar diabetes, etc.).

El término “ensayo clínico” resalta el aspecto controlado de la intervención, a expensas de las posibilidades de generalizar los resultados; el término “ensayo comunitario” resalta que el ensayo se lleva a cabo en un entorno real y que por lo tanto los resultados pueden ser más generalizables (a expensas del control ejercido sobre lo que hacen en realidad los sujetos incluidos). Un ensayo comunitario puede involucrar una intervención a nivel individual (p.ej., tamizaje para el cáncer de mama), una intervención de nivel comunitario (p.ej., control de armas), o una intervención con elementos de ambos niveles (p.ej., promoción a nivel de los medios masivos de comunicación del ejercicio físico).

En Estados Unidos de Norteamérica, el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (National Heart Lung and Blood Institute [NHLBI]) auspició y llevó a cabo varios ensayos aleatorios de nivel individual importantes (miles de sujetos, múltiples exámenes de seguimiento costosos, muchos millones de dólares) para confirmar el valor de la modificación de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria y cardiovascular: El Programa de Detección y Seguimiento de la Hipertensión, El Ensayo de Intervención para Múltiples Factores de Riesgo y el Ensayo De Prevención Primaria Coronaria de la Clínica de Investigación de Lípidos (Hypertension Detection and Follow-up Program [HDFP], Multiple Risk Factor Intervention Trial [MRFIT], y the Lipids Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial [LRC CPPT]). Más recientemente el Instituto Nacional de Cáncer de EEUU (NCI) comenzó ensayos a gran escala para evaluar la efectividad de las técnicas de tamizaje para cánceres en diferentes sitios (colon, próstata). Probablemente el ensayo

aleatorizado más grande de nivel individual en EEUU es la Iniciativa de la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative [WHI]) que es financiado a través de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health [NIH]). Ensayos importantes de este tipo también se han llevado a cabo en Australia, Canadá, Europa, y probablemente en otros lugares que aún no me he enterado.

Entre un ensayo de intervención formal y un estudio de seguimiento, se encuentran los estudios de seguimiento en que la intervención es realizada por un agente externo (p.ej., proveedor u organización de atención médica) pero que no es manipulada de acuerdo a un diseño experimental.

Fortalezas

- Más parecido a un experimento
- Da la evidencia más fuerte para la causalidad con respecto a la temporalidad y el control de los “factores de confusión” desconocidos
- Cumple con los supuestos básicos de las pruebas de hipótesis estadísticas

Debilidades

- Costoso, insume mucho tiempo, a veces es éticamente cuestionable.
- Los participantes a menudo son un grupo altamente seleccionados (seleccionados por su voluntad de aceptar el régimen de tratamiento, estado de salud, etc.) y pueden no ser representativos de todas las personas que se beneficiarían del tratamiento (i.e., puede afectar la generalización).

Estudios o medidas a nivel de grupos (ecológicos)

Las investigaciones a nivel de grupo (también llamados estudios ecológicos, de correlación, o agregados) obtienen datos a nivel de un grupo, una comunidad o una entidad política (condado, estado, país), a menudo utilizando datos recolectados en forma rutinaria. Cuando se usan datos ya disponibles, y habitualmente ya resumidos, estos estudios pueden ser llevados a cabo mucho más rápidamente y a un costo mucho menor que los estudios a nivel individual. Las investigaciones a nivel de grupo pueden ser la única forma de estudiar los efectos de constructos de nivel grupal, por ejemplo, leyes (p.ej. el impacto de la ley de obligatoriedad del uso de cinturón de seguridad), servicios (disponibilidad de una línea de teléfono para prevención del suicidio), o el funcionamiento de la comunidad. Estudios multi-nivel pueden incluir al mismo tiempo variables de nivel individual (p.ej. la enfermedad, exposición individual) y de nivel grupal (p.ej. ingreso promedio de la familia). La popularidad de los estudios multi-nivel está en aumento franco, debido a renovado interés en las influencias del nivel comunitario y la disponibilidad cada vez mayor de algoritmos y programas estadísticos para analizar datos de múltiples niveles.

Cada uno de los cuatro diseños de estudio clásicos discutidos anteriormente (de corte transversal, caso-control, de seguimiento, de intervención) también puede ser llevados a cabo con variables de nivel grupal. De esta manera, un conjunto de condados, estados, o países pueden ser analizados como un corte transversal para mirar la variación en una variable de salud (p.ej. presión arterial promedio, hospitalización por asma, tasas de homicidio, tasa de encarcelamiento) y su relación con características de los países (p.ej., consumo de sal, contaminación del aire, leyes sobre armas o posesión de

armas, políticas sobre drogas). Muchos estudios de nivel grupal son de este tipo. (Los estudios de tasas de homicidio, hospitalizaciones nuevas, y otros fenómenos que representan eventos, más que condiciones, deben posiblemente ser considerados de seguimiento, más que de corte transversal. Cuando sólo se analizan los datos de un año o cuando los datos de varios años se combinan en un promedio anual, la perspectiva tradicional ha sido de corte transversal.)

De manera similar, un investigador puede reunir un conjunto de grupos (p.ej., rodeos de animales, estados) con altas tasas de algún resultado de salud y comparar sus características con aquellas de estados con tasas bajas, como en un estudio caso-control, o puede monitorear poblaciones agregadas como en un estudio de seguimiento para ver si diferencias en las variables de base (p.ej., restricciones sobre la publicidad de cigarrillos, mayores impuestos sobre los cigarrillos) se reflejan en el desarrollo de los resultados (iniciación del hábito de fumar en jóvenes). Finalmente, un ensayo de intervención puede ser llevado a cabo en que escuelas, lugares de trabajo, vecindarios, o subdivisiones políticas son asignadas para recibir intervenciones (clínicas de salud escolares, planes de estudios, mensajes por medios masivos, o programas de asesoramiento sobre salud) y los resultados son monitoreados a través del tiempo. Entre los ensayos de intervención comunitarios más conocidos en EEUU están el Ensayo COMMIT del Instituto Nacional de Cáncer (para la prevención y el cese del hábito de fumar), el estudio de Tres Comunidades y Cinco Ciudades de Stanford (enfermedad cardiovascular), el Estudio de Karelia del Norte (enfermedad cardiovascular), y ensayos recientes para prevención de VIH usando tratamiento masivo para las enfermedades de transmisión sexual curables.

Una situación en que los datos ecológicos son particularmente útiles es aquella en que se ha establecido una fuerte asociación a nivel individual que es evaluada a nivel ecológico para confirmar su impacto a nivel de la salud pública. Si un factor de riesgo es una causa mayor de una condición (tanto en términos de fracción atribuible como de fuerza de asociación), una menor presencia de ese factor en una población debería presumiblemente estar acompañada a una menor tasas del resultado asociado. Ejemplos de estudios que han usado este enfoque incluye los de ventas de anticonceptivos orales y enfermedad cardiovascular en mujeres, (Valerie Beral), incidencia de cáncer de endometrio y recetas para estrógenoterapia de reemplazo, y accidentes de vehículos de motor y legislación sobre los cinturones de seguridad o su implementación.

Medidas ecológicas como sustitutos de las medidas individuales

Trabajos recientes han aclarado las discusiones sobre los estudios ecológicos señalando que de hecho, hay dos tipos básicamente diferentes de estudios de nivel de grupo o, dicho de otra manera, hay dos formas diferentes en que un estudio puede ser “ecológico” (Charles Poole, *Análisis ecológico como perspectiva y como método* [Ecologic analysis as outlook and method], 1994). En el primer tipo, un estudio puede ser “ecológico” por el hecho de que la exposición (ingesta de grasa en individuos) es estimada del promedio del grupo (ingesta de grasa per cápita). En este caso la variable de nivel grupal sirve de sustituto para los valores de los individuos. El promedio del nivel de grupo es una medida de calidad inferior que los valores de los individuos, pero es a menudo mucho más fácil y económico de obtener. Además de la pérdida de precisión que resulta de utilizar el promedio del grupo como el dato para los individuos, también hay peligro de caer en la “falacia ecológica”, la inferencia errónea de que individuos específicos en un grupo comparten las características del grupo.

Por supuesto, la mayor parte de los individuos de un grupo deben compartir las características del grupo que conforman. Pero los grupos son heterogéneos, y un subgrupo de individuos puede variar en gran medida del promedio grupal. Por ejemplo, datos que muestran que áreas con niveles más altos de radón residencial tienen tasas de cáncer de pulmón más altas que las áreas con menores niveles no implican lógicamente que la tasa mayor de cáncer de pulmón se deba a niveles más altos de radón. Dicha inferencia se basa en la falacia ecológica, porque es posible que los cánceres de pulmón en exceso ocurrieron a personas en casas con bajos niveles de radón. En ese caso el nivel promedio del grupo no sería un sustituto válido para las mediciones de nivel individual. Pero aunque no es válido inferir a partir de estos datos que la exposición al radón contribuye a las tasas elevadas de cáncer de pulmón, puede, sin embargo, ser la caracterización correcta del fenómeno. Se necesitan otros datos para realizar la inferencia; mientras tanto, estos datos ecológicos nos dan fundamentos para estudios de mayor profundidad.

Medidas ecológicas como constructos relevantes

Una segunda manera en que un estudio puede ser “ecológico” es si la población, más que el individuo, es la verdadera unidad de estudio. En este caso, un factor de nivel grupal es en sí mismo la exposición (p.ej., una ordenanza prohibiendo fumar, tasa de crímenes, densidad de población) o a veces, la enfermedad (p.ej., tasa de homicidios). Aunque la epidemiología tiene una larga tradición de usar datos de nivel poblacional con propósitos descriptivos, el uso de datos de nivel grupal para pruebas de hipótesis no era bien visto por el problema de la falacia ecológica (aunque se aplica primariamente al otro tipo de estudio ecológico), limitaciones en la posibilidad de controlar los efectos de determinantes conocidos del daño en estudio, y el dominio del paradigma biomédico en conjunto con el enorme desarrollo de la capacidad de medición y análisis bioquímicos.

La manera en que uno aprecia los estudios ecológicos depende, en cierta medida, sobre que tipo de estudio está en consideración - estudios en que variables de nivel grupal son medidas por ser económicas y convenientes, pero inferiores, medición de enfermedades y exposiciones a nivel individual o estudios en que los fenómenos en estudio operan a nivel de grupo, más que (o además de) sobre el individuo. Una influencia capaz de causar una modificación importante, sin embargo, es la perspectiva personal de cada uno sobre la epidemiología y la salud pública (ver el capítulo “El rol de la epidemiología en salud pública”). En la teoría de Charlie Poole (*AJPH*, Mayo 1994), los epidemiólogos que consideran la salud de la comunidad como algo más que la sumatoria de la salud de sus integrantes individuales, consideran los estudios de nivel individual como la forma superior de investigación.

Aunque esta última visión sigue siendo la visión dominante en la profesión de epidemiología de EEUU y la financiación gubernamental para la investigación epidemiológica, la visión anterior está recibiendo renovada atención, como se evidencia en los artículos del *American Journal of Public Health* de mayo de 1994, en los cuales se basa fundamentalmente esta sección. Para Susser (que en aquel momento era editor del *AJPH*, aunque no por sus trabajos), la justificación principal para el enfoque ecológico en epidemiología es el estudio de la salud en un contexto ambiental: parejas, familias, grupos de pares, escuelas, comunidades, culturas – contextos que alteran los resultados en maneras que no son explicadas por los estudios que enfocan exclusivamente sobre los individuos (La lógica en lo ecológico: La lógica del análisis [The logic in ecological: I. The logic of analysis]. *AJPH* 1994). Y

cuando están involucrados constructos de nivel grupal, el enfoque ecológico puede ser el nivel de estudio apropiado (Schwartz *AJPH* 1994; Susser *AJPH* 1994 [ambos artículos]).

Estudios de niveles múltiples

Los estudios de niveles múltiples ofrecen un espacio de compromiso en este debate, ya que potencialmente combinan las ventajas de los estudios de nivel individual y grupal. Usando métodos de análisis sofisticados – que recién ahora se están volviendo accesibles gracias a la revolución de la computación y al desarrollo de programas de computación estadísticos – los investigadores pueden crear modelos matemáticos que incluyan tanto las variables de nivel grupal como individual. En principio, el investigador puede aprovechar la capacidad de controlar la variabilidad individual y la fuerza y precisión de la medición que ofrece la tecnología bioquímica al mismo tiempo que toma en cuenta las influencias sociales, económicas e institucionales a nivel comunitario.

Pero dichas ventajas, tienen un costo. Para estudiar los efectos de variables de nivel grupal se requieren datos para un número importante de grupos para que puedan ser comparados entre sí. Los datos recolectados en forma rutinaria (p.ej., datos censales) hacen que estos estudios sean relativamente económicos y fáciles de llevar a cabo. Un estudio de niveles múltiples, sin embargo, requiere datos a nivel individual también, que clásicamente requieren una recolección primaria de datos con sus consiguientes costos, desafíos y tiempo. Es más, los datos de nivel individual deben ahora ser obtenidos de individuos en un número más importante de grupos (p.ej., lugares de trabajo, condados) que lo que sería necesario si el objetivo de estudio enfocara sobre variables de nivel individual.

Tipos de variables de nivel grupal

Las variables de nivel grupal no poseen todas el mismo nivel de “agrupación”. Un tipo de variable de nivel grupal son las medidas de resumen de las características individuales, como el ingreso per cápita. Este tipo de variable ha sido denominada contextual (Mervyn Susser, *The logic in ecological: I. The logic of analysis. AJPH* 1994) o agregada (Hal Morgenstern, capítulo 23 en Rothman and Greenland). Dichas variables ilustran la distinción entre las perspectivas de nivel individual y de nivel grupal, dado que la variable agregada mide un constructo diferente de su homónimo a nivel individual (Schwartz *AJPH* 1994). Así, el ingreso per cápita puede ser usado como medida sustituta del nivel socioeconómico individual o familiar, en cuyo caso es inferior a la medida de nivel individual, o puede medir directamente el ingreso a nivel comunitario, en cuyo caso es una medida de nivel grupal con las implicancias correspondientes para la disponibilidad de bienes, servicios, instalaciones, y oportunidades de todo tipo de educación, vitalidad comercial, seguridad vecinal, y muchos otros aspectos del ambiente social, institucional, y físico.

Las variables que no son medidas de resumen de las variables de nivel individual incluyen factores como el clima, contaminación del aire, desastres, y leyes. Susser usa el término variable integral para una variable que no tiene un valor de nivel individual correspondiente. Las variables integrales, según Susser, no pueden ser analizadas a nivel individual.

Morgenstern hace diferencia entre las medidas ambientales y medidas globales. Las medidas ambientales son “las características físicas de los lugares en que los integrantes de cada grupo viven o trabajan (p.ej., nivel de contaminación del aire y horas de sol)” y que tienen análogos a nivel individual cuyo valor puede variar sustancialmente entre individuos. En contraste, las medidas globales “no tienen análogo claramente identificado a nivel individual.. (p.ej., densidad de población, nivel de desorganización social, la existencia de leyes específicas, tipo de atención de salud)” (pág 460).

Sin embargo, uno puede imaginar que las medidas globales también pueden afectar a los individuos en forma diferente. Así la densidad de la población afecta a las personas de diferentes maneras dependiendo de su ocupación, actividades preferidas, requerimientos de transporte, necesidades de servicios, y recursos económicos. La desorganización social afecta a las personas en mayor o menor medida dependiendo de su edad, redes sociales personales, afiliaciones laborales, necesidades de servicios sociales, y por supuesto, recursos económicos. El aforismo de Anatole France de que la ley prohíbe tanto a ricos como a pobres dormir debajo de un puente o robar un pan nos recuerda que la ley no afecta a todos los individuos de la misma manera. Los efectos a nivel individual del tipo de sistema de atención de salud depende de la necesidad del individuo de los servicios de salud, su movilidad, y, por supuesto, de los recursos económicos. Aún el clima presumiblemente tiene efectos más débiles en personas que tengan un buen control del clima en el hogar, el trabajo o el automóvil y que pueden tomarse vacaciones prolongadas.

Sucesos dependientes

Una categoría de variable contextual es la de los “sucesos dependientes”, en que un fenómeno se propaga de una persona a otras. Los sucesos dependientes surgen obviamente en el caso de las enfermedades contagiosas, en que la prevalencia es un resumen del estado de infección individual pero también afecta el riesgo de infección para las personas expuestas no inmunizadas. Como ejemplo de la incapacidad del análisis de nivel individual para analizar una situación con sucesos dependientes, Koopman y Longini (*AJPH* Mayo 1994;84:836-842) presentan un estudio de dengue en pueblos Mexicanos. El estudio, llevado a cabo después de una epidemia de varios años de duración, evaluó la asociación entre la historia de la infección (medida por una prueba de anticuerpos) y la presencia de larvas de *Aedes aegypti* en el hogar. El odds ratio para un análisis a nivel individual fue de 1.1, i.e., la presencia de larvas no estaba relacionada con una prueba positiva de anticuerpos. En contraste, el análisis ecológico (a nivel del pueblo) dio un OR de 12.7.

La explicación de los autores para esta diferencia es que la transmisión (i.e., los sucesos dependientes) disminuye los efectos a nivel individual y aumenta los efectos ecológicos. Con un número suficiente de personas infectadas en el pueblo, los mosquitos llevan la infección a otros en ese pueblo, aún a aquellos cuyos hogares no ha sido criadero para los mosquitos. En un pueblo con pocas personas infectadas, es menos probable que los mosquitos adquieran el virus de manera que los hogares con larvas no están, de hecho, en riesgo alto. En este escenario, la mayor prevalencia de infección en un pueblo contribuye directamente a la relación ecológica (porque la prevalencia de la infección es la variable de resultado) e indirectamente también (por el hecho de que los mosquitos en pueblos con alta prevalencia tienen más probabilidades de infectarse).

Otros fenómenos y situaciones pueden también disimular los efectos de los factores de riesgo para la transmisión en los estudios de nivel individual (Koopman y Longini, citando a Koopman *y cols.* 1991). De hecho, cuando un factor de riesgo afecta la transmisión, no sirve ni el análisis a nivel individual ni a nivel ecológico. Aunque las enfermedades infecciosas han sido las que han recibido la mayor atención en este tipo de trabajo, fenómenos sicosociales y del comportamiento (p.ej. uso de drogas incluyendo el alcohol y el cigarrillo, racismo) probablemente también constituyen sucesos dependientes de alguna forma.

¿Qué medidas pueden ser estimadas a partir de los diseños de estudio epidemiológicos básicos ?

Lo hermoso de un estudio de seguimiento es que el investigador puede ver lo que está pasando y resumir la experiencia calculando medidas simples como la proporción de sujetos expuestos que desarrollan la enfermedad (“la incidencia de la enfermedad en los expuestos”) o la velocidad a la que se desarrolla la enfermedad en los expuestos. Esta no es habitualmente la situación en los estudios caso-control, en que el investigador típicamente selecciona los casos sin identificar las poblaciones enteras expuestas y no expuestas de las cuales surgen los casos.

Se dice que un estudio de seguimiento “muestra por situación de exposición” y un estudio caso-control “muestra por condición de enfermedad”. Esto es realmente cierto para los estudios caso-control, pero no necesariamente así para los de seguimiento, que pueden muestrear sin tener en cuenta la situación de exposición. Un estudio de corte transversal puede muestrear tanto la enfermedad como la exposición o ninguno de los dos (i.e., un verdadero “corte transversal”). Cuando un estudio de corte transversal muestra por la presencia de la enfermedad, es esencialmente igual a un estudio caso-control con casos prevalentes. Sin embargo, muchos de estos conceptos son discutibles (ver referencias en la primer parte de la bibliografía).

Clasificación multiaxial de diseños de estudio

Han habido varios intentos de clasificar los diseños de estudio de una manera más analítica que la taxonomía convencional presentada en este capítulo. Un enfoque, presentado en el texto de Kleinbaum, Kupper y Morgenstern *Investigación epidemiológica: principios y métodos cuantitativos (Epidemiologic research: principles and quantitative methods)*, analiza los diseños principales con respecto a su “**direccionalidad**” (Los estudios de cohortes se dice que involucran una “direccionalidad hacia adelante”, los estudios caso-control involucran una “direccionalidad hacia atrás”, y los estudios de corte transversal ninguna), su “**oportunidad**” (la relación cronológica entre la recolección más reciente de datos y la ocurrencia del factor de estudio y la enfermedad – si tanto el factor de estudio como la enfermedad fueron establecidos y medidos antes de empezar el estudio, entonces este es completamente “retrospectivo”; si ni el factor de estudio ni la enfermedad han ocurrido aún cuando comienza el estudio, entonces el estudio es completamente “prospectivo” de manera que las mediciones pueden ser ajustadas a los requerimientos de la investigación; los estudios en que los datos de exposición son recolectados antes y el comienzo de la enfermedad estudiado después del comienzo del estudio son “retro-prospectivos”), el “**tipo de población**” (corte transversal o longitudinal, cohorte fija o población dinámica), y la “**unidad de observación**” (datos de nivel individual, datos de nivel grupal).

Hay varios otros conceptos en uso. Por ejemplo, a veces se dice que los estudios caso-control involucran un “muestreo sobre la enfermedad”, porque los casos y los controles se muestrean por separado (como en el muestreo al azar estratificado). Desde esta perspectiva, los estudios de cohortes se dice que involucran el “muestreo sobre la exposición” – las personas expuestas y no expuestas son muestreadas por separado. Sin embargo, aunque el muestreo por separado pueda ser necesario para obtener un número suficientemente grande de participantes con una exposición rara, si la exposición no es rara los participantes pueden ser seleccionados sin preocuparse por la condición de exposición.

Los participantes de un estudio de corte transversal pueden ser seleccionados sin preocuparse por la condición de exposición o de enfermedad, separadamente según la exposición, o separadamente por estado de enfermedad. En este último caso, un estudio de corte transversal es equivalente a un estudio caso-control que usa casos prevalentes. Un punto básico, pero que vale la pena señalar, es que un estudio no puede estimar una dimensión que ha sido fijada por su diseño. Es decir, si los participantes son seleccionados en forma separada según su condición de exposición, entonces la proporción que es expuesta no puede ser estimada a partir de ese estudio dado que esa proporción ha sido determinada por el diseño de estudio (y su éxito en el reclutamiento de pacientes), más que por el proceso de muestreo. Si los participantes se seleccionan según su condición de enfermedad, las proporciones de exposición (y los odds) pueden ser estimados pero no así la prevalencia de la enfermedad (o su odds). Esta es la razón por la cual no se puede estimar directamente el riesgo en un estudio caso-control. (Rothman y Greenland usan el término “seudo riesgos” para referirse a la proporción de casos entre los participantes expuestos y no expuestos en el estudio caso-control.

Atributos del diseño

Como se puede apreciar en la bibliografía de este capítulo, la clasificación de diseños de estudio ha sido el tema de un enérgico debate. A pesar de ello, hay varios atributos del diseño importantes que deben ser tenidos en cuenta para cualquier estudio. Estos atributos son:

Selección de los participantes

Bajo este encabezado entran las distintas consideraciones usadas en la selección de participantes para el estudio (p.ej. restricción a ciertos grupos de edad, comparabilidad forzada entre los grupos siendo comparados (apareamiento), comparabilidad natural [gemelares, hermanos], muestreo al azar).

Método de recolección de datos

Los datos pueden ser datos primarios, recolectados con el propósito de la investigación propuesta, o datos secundarios, recolectados con otros propósitos que no son la investigación, como las historias clínicas, certificados de mortalidad, facturación u otros registros administrativos. Los datos pueden haber sido recolectados en un pasado remoto.

Unidad de observación

Como señalamos anteriormente, los datos pueden ser recolectados sobre el individuo o solo sobre grupos.

Evaluación de un diseño de estudio

Las dimensiones principales para evaluar el diseño de un estudio particular son:

Calidad de la información: ¿Qué tan precisos, relevantes y oportunos son los datos para los propósitos del estudio?

Costo-efectividad: ¿Cuánta información fue obtenida a qué costo de tiempo, esfuerzo, recursos, malestar, etc. ?

[Para un desarrollo de lo anterior, ver Kleinbaum, Kupper, y Morgenstern, *Investigación epidemiológica: principios y métodos cuantitativos*, cap. 4-5 [*Epidemiologic research: principles and quantitative methods*, ch 4-5].]

El siguiente esquema puede ser útil para reflexionar o discutir, pero no puede ser completado en forma clara dado que en muchos casos las fortalezas relativas de los distintos diseños depende del problema y las circunstancias particulares de la investigación.

Fortalezas y debilidades de los diseños de estudio clásicos

| | Cohortes | | Caso-control | |
|---|---------------|-------------|--------------|--------------|
| | (prospectivo) | (histórico) | (incidente) | (prevalente) |
| Capacidad para estimar riesgo | | | | |
| Diagnóstico de casos (acceso a atención médica, criterios diagnósticos sobrevida selectiva) | | | | |
| Medición de la exposición | | | | |
| Confiabilidad en datos históricos | | | | |
| Recuerdo selectivo | | | | |
| La enfermedad puede afectar la característica | | | | |
| Control de todas las variables relevantes | | | | |
| El estudio afecta el comportamiento de los sujetos | | | | |
| Se establece temporalidad | | | | |
| Factibilidad y logística | | | | |
| Exposiciones raras | | | | |
| Enfermedades raras | | | | |
| Eficiencia y potencia estadística | | | | |
| Atrición | | | | |
| Tiempo y esfuerzo | | | | |
| Preocupaciones éticas | | | | |
| Costo | | | | |

Interpretación a nivel individual de medidas de asociación

El estudio de seguimiento, de corte transversal o caso-control, a nivel individual, son diseños fundamentales en la investigación epidemiológica. Los datos recolectados usando cualquiera de estos diseños nos permiten estimar una medida de asociación o de efecto de nivel individual, i.e., una medida de la fuerza o magnitud de la relación cuantitativa de un factor en estudio (i.e., exposición de interés) con una enfermedad. Aprendimos sobre estas medidas en un capítulo anterior. Las vemos de nuevo aquí para reforzar los conceptos sobre cuales medidas pueden ser estimadas con cada diseño de estudio.

Una manera de comprender los diseños de estudio es considerar los objetivos de un estudio etiológico de nivel individual como la estimación de una medida de efecto relacionando una exposición a una enfermedad, específicamente una razón de riesgos (razón de incidencias acumuladas) o razón de tasas (razón de densidad de incidencias). La preferencia por estas medidas es que, como lo demuestra Greenland (1987), son interpretables a nivel de función de riesgo o peligro individual de manera que, bajo ciertos supuestos, un RR de 2 significa que el riesgo o peligro para un individuo expuesto es el doble del de un individuo no expuesto. (Aunque el odds ratio no tiene una interpretación en términos de los odds de un individuo, igual es útil a raíz de su capacidad de estimar una razón de riesgos o una razón de tasas. De manera similar, el odds ratio de prevalencia es de interés fundamentalmente porque bajo ciertos supuestos estima la razón de densidad de incidencias (razón de tasas) [Greenland, 1987]).

Razón de riesgos

Consideremos el ejemplo de una mujer embarazada que bebe tres o más bebidas alcohólicas por día durante el embarazo. Supongamos que el beber esa cantidad de alcohol se asocia con una probabilidad del 20% de tener un bebé malformado. Si esa probabilidad es de 2% para la mujer que no bebe, la razón de malformaciones fetales en relación con el beber 3 bebidas / día es 10 (20% / 2%). Una razón de riesgos de 10 indica una asociación muy fuerte y por lo tanto una que tiene alta probabilidad de ser causal. Además, el riesgo relativo transmite un significado claro, intuitivo, sobre la magnitud del aumento del riesgo por parte de la exposición.

También podemos interpretar esta razón de riesgos a nivel individual: el riesgo de una mujer individual que toma 3+ bebidas alcohólicas /día durante el embarazo fue 10 veces (o 900% mayor que) el riesgo de una mujer que no bebe. Dicha interpretación, por supuesto, involucra un número de supuestos, i.e., que aparte del efecto de beber, las mujeres en el grupo expuesto tienen el mismo riesgo que las mujeres en el grupo no expuesto y que la mujer individual a la cual se le está imputando la asociación de nivel grupal tiene características relacionadas con el riesgo similares al promedio del grupo. Pero matemáticamente no hay problemas. [Apartado: los daños al nacimiento como las malformaciones fetales generalmente se consideran prevalencias sobre los nacimientos, dado que el denominador para los nacimientos habitualmente no se puede conocer; para simplificar, el ejemplo anterior supone que todos los embarazos terminan en nacimientos vivos.]

Razón de tasas

A menudo estimamos tasas de enfermedades, más que riesgos, en cuyo caso la medida de efecto de interés es una razón de tasas. Por ejemplo, en un estudio de cáncer de mama en relación con el uso temprano de anticonceptivos orales, podemos tener desde 10 a 20 años de seguimiento de los sujetos. Para ajustar estos distintos tiempos de seguimiento, podemos calcular la tasa de casos de cáncer de mama por mujer-año, más que por mujer. En este caso un aumento al doble significaría que la velocidad con la que se observan casos de cáncer de mama en mujeres que utilizaron en forma temprana los ACO fue el doble que en las mujeres que no usaron los ACO en forma temprana. De nuevo, la razón de tasas tiene una interpretación a nivel individual (Greenland, 1987) y puede ser matemáticamente convertido en una estimación del riesgo relativo en un intervalo de tiempo determinado. También puede ser interpretado en términos del tiempo esperado hasta que ocurra el evento en la mujer promedio.

Odds ratio de incidencia

El odds ratio de incidencia es la razón de odds de enfermedad en las personas expuestas sobre el odds de enfermedad en las personas no expuestas. Odds son razones de riesgo. Si el riesgo es r , el odds es $r/(1-r)$. Cuando el riesgo es pequeño, el riesgo y odds son casi iguales, y el odds ratio se aproxima a la razón de tasas y a la razón de riesgos.

Dado que el odds ratio puede ser estimado a partir de un estudio caso-control aún cuando no se dispone directamente de otra medida de riesgo relativo, el odds ratio es de una gran importancia práctica para los epidemiólogos. El odds ratio de prevalencia (obtenido de un estudio de corte transversal) también se aproxima a la razón de tasas cuando la duración de la condición no está relacionada con la condición de exposición. La razón de prevalencia también puede ser la medida de interés principal, cuando la duración misma es el resultado a medir, como en el caso del tratamiento de los trastornos depresivos. Sin embargo, matemáticamente (ver Greenland) no hay una interpretación directa a nivel individual para el odds ratio (aunque la proporción de incidencia es la suma de los riesgos de todos los individuos, esta relación no se mantiene para el odds de incidencia y el odds individual). Por esta razón, argumenta Greenland, se prefiere la razón de incidencias acumuladas y la razón de densidad de incidencias.

Medidas de asociación preferidas

De manera que nuestro interés principal para fines de detección de etiología es generalmente la razón de riesgos (razón de incidencias acumuladas) o la razón de tasas (razón de densidad de incidencias). En los casos en que no podemos estimar ninguno de los dos directamente, habitualmente tratamos de diseñar el estudio de manera de poder estimar el odds ratio y lo usamos para estimar la razón de tasas o la razón de riesgos. También podemos querer estimar una medida de impacto, para cuantificar la importancia de la relación en estudio si resultara causal. En la tabla a continuación hacemos una lista de las medidas de asociación y de impacto que pueden ser derivadas de los diseños de estudio epidemiológicos básicos:

Medidas de asociación para los diseños de estudio epidemiológicos básicos

| Tipo de diseño de estudio | Medidas de asociación | Medidas de impacto |
|---|--|----------------------|
| Seguimiento, denominador persona | Razón de riesgos | Absoluto Relativo |
| Seguimiento, denominador persona-tiempo | Razón de tasas | Absoluto Relativo |
| Caso-control | Odds ratio | Relativo |
| Corte transversal | Odds ratio de prevalencia o razón de prevalencia | Relativo |

Fórmulas y ejemplos de cálculos

Construimos una tabla (2×2 , de doble entrada):

| Enfermedad | Exposición | | Total | |
|------------|------------------|------------------|-------|---------|
| | Si | No | | |
| Si | A | b | m_1 | (a + b) |
| No | C | d | m_2 | (c + d) |
| Total | n_1 (a + c) | n_0 (b + d) | n | |

Ejemplo: Los siguientes son datos hipotéticos que se refieren a sujetos que han sido diagnosticados como hipertensos (presión diastólica >90 mmHg) o normotensos (presión diastólica ≤ 90 mmHg) y que fueron clasificados en una de dos categorías de consumo de sal en la dieta, alto o bajo.

Ingesta de sal en la dieta e hipertensión (hipotético)

| Hipertensión | Consumo dietético de sal | | Total |
|--------------|--------------------------|------|-------|
| | Alto | Bajo | |
| Si | 135 | 160 | 295 |
| No | 180 | 420 | 600 |
| Total | 315 | 580 | 895 |

Si los datos provienen de un estudio de seguimiento, el riesgo de enfermedad en los sujetos expuestos sería a / n_1 , el riesgo en los sujetos no expuestos sería b / n_0 , y la razón de riesgos o riesgo relativo sería:

$$RR = \frac{a / n_1}{b / n_0} = \frac{135 / 315}{160 / 580} = 1.55$$

Si estos datos provienen de un estudio de corte transversal, los cálculos serían idénticos salvo que los datos darían medidas de prevalencia y una razón de prevalencias en vez de riesgo y razón de riesgos. Sin embargo, el odds ratio de prevalencia (ver más adelante) sería preferible como medida de asociación, ya que bajo el supuesto de que no hay diferencia en la duración de la hipertensión entre las personas de bajo y alto consumo de sal, el odds ratio de prevalencia estima la razón de densidad de incidencias en la población

Si estos datos provienen de un estudio caso-control, los cálculos anteriores no tendrían mayor sentido. Dado que un estudio caso-control muestrea sujetos en base a su condición de enfermedad, la proporción de expuestos que son casos no estima nada. Más bien, necesitamos calcular el odds de los casos y los controles que están expuestos! Gracias al odds ratio, podemos estimar la razón de tasas en la población a partir de la cual surgieron los casos:

Odds de exposición en los casos (D):

$$\text{Odds} = \frac{\text{Proporción de casos expuestos}}{\text{Proporción de casos no expuestos}} = \frac{a / (a + b)}{b / (a + b)} = \frac{a}{b}$$

Odds de exposición en los controles (D):

$$\text{Odds} = \frac{\text{Proporción de controles expuestos}}{\text{Proporción de controles no expuestos}} = \frac{c / (c + d)}{d / (c + d)} = \frac{c}{d}$$

Odds Ratio (OR)

$$OR_e = \text{Odds ratio de exposición} = \frac{\text{Odds de exposición en los casos}}{\text{Odds de exposición en los controles}} = \frac{a / b}{c / d} = \frac{ad}{bc}$$

$$OR_e = \frac{ad}{bc} = \frac{135 \times 420}{160 \times 180} = 1.97$$

Ensayos de intervención

(Una versión anterior de esta sección fue escrita por Joellen Schildkraut, Ph.D.)

En un experimento, un conjunto de observaciones son llevadas a cabo bajo circunstancias controladas. En contraste con los estudios epidemiológicos observacionales, no experimentales, los experimentales permiten al científico manipular las condiciones para asegurarse el efecto que dichas manipulaciones tienen sobre el resultado. El objetivo de un experimento es la creación de juegos duplicados de circunstancias en que sólo varía un factor que afecta el resultado. Un ejemplo son los estudios de animales de laboratorio como aquellos que evalúan potenciales carcinógenos.

En estos estudios, el investigador tiene gran control sobre las unidades experimentales, su ambiente, mediciones tomadas, y exposición a los factores de estudio. Aún los factores genéticos pueden ser controlados usando cepas innatas de ratones. Los experimentos presentan una forma de desentrañar los problemas complejos paso a paso, para reducir los fenómenos de nivel macro a conjuntos de mecanismos de bajo nivel. Este enfoque reduccionista, posible por la experimentación de laboratorio, ha hecho posible los avances notables en conocimientos y tecnología de los últimos siglos. Es una pena que no todos los fenómenos sean pasibles de una disección como esta. La experimentación de laboratorio sobre humanos está muy restringida, y la extrapolación desde animales a los humanos es a menudo problemática. Además, muchas condiciones de interés no pueden ser manipuladas y es generalmente imposible recrear situaciones de la vida real en el laboratorio.

En epidemiología, los ensayos de intervención son el análogo más cercano a un experimento de laboratorio. Lo que distingue los ensayos de intervención de otro tipo de estudios epidemiológicos es la manipulación del factor de estudio. Esta manipulación puede ser manejada por asignación aleatoria, creando un verdadero experimento, o si no, un cuasi-experimento. La aleatorización ofrece la máxima oportunidad para crear grupos que son equivalentes en todo aspecto, con la correspondiente oportunidad para aislar el efecto de la intervención. Las posibilidades de lograr dicho aislamiento en un estudio con una asignación no aleatoria depende de la capacidad para ajustar para las diferencias en el análisis. Aún con buenos datos sobre todas las variables relevantes, puede no ser posible el ajuste. Por ejemplo, no existen técnicas analíticas que puedan corregir un estudio en que todos los pacientes con mejor pronóstico son asignados a la nueva droga en vez de la antigua.

Los ensayos de intervención pueden incluir la prueba de hipótesis terapéuticas o preventivas, la estimación de efectos sobre la salud a largo plazo, y la identificación de personas en alto riesgo. Los tipos de intervención incluyen:

- Preventivo - se centra sobre la prevención (p.ej., vacunas, disminución de colesterol)
- Diagnóstico - se centra sobre la evaluación de nuevos procedimientos diagnósticos (p.ej. comparación de un procedimiento diagnóstico menos invasivo a un patrón de oro, etc.)
- Terapéutico - se centra sobre los tratamientos (p.ej. pruebas de drogas, evaluación de nuevas técnicas quirúrgicas, etc.)

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) se define como un estudio prospectivo que estima el efecto de una intervención comparando los resultados para los participantes entre los grupos asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento y al grupo control. Los ECA principales son estudios multicéntricos en dos o más hospitales con un protocolo común. Las fortalezas de los estudios multicéntricos son poblaciones de pacientes más representativas, mayor tamaño muestral, y período más corto de estudio (o duración menor de reclutamiento de pacientes). Finalmente, los estudios multicéntricos permiten la investigación de enfermedades raras.

Los ensayos sobre fármacos pasan por distintos niveles de estudio:

- Fase I - estudio temprano para determinar el nivel de la dosis que ya no es tóxico (estudios animales)
- Fase II - ensayo de eficacia para estimar la efectividad de un agente con precisión especificada.
- Fase III - ensayo comparativo para probar si el agente nuevo es mejor que el estándar o agente control.
- Fase IV - para la detección de efectos secundarios raros por medio de estudios epidemiológicos o de vigilancia prospectiva

Pasos en un ensayo clínico

Hay tres fases en un ensayo clínico: 1) planificación, 2) el ensayo mismo (recolección de datos), y 3) fase de conclusiones:

1. Fase de planificación

Diseño de Estudio

Los Ensayos Clínicos pueden ser estudios aleatorizados controlados o estudios no aleatorizados (cuasi experimentos). En este último caso pueden tener controles concurrentes (un grupo o grupos que están considerados como similares al grupo experimental y cuya experiencia es observada durante el mismo período de tiempo que el grupo experimental), controles históricos (un grupo considerado similar y para el cual los datos ya están disponibles) o a veces, no hay controles.

La aleatorización es un método de asignación de sujetos a los grupos de intervención y de control en que cada sujeto tiene la misma probabilidad de ser asignado a uno u otro grupo. Varios procedimientos de aleatorización han sido propuestos para ser usados en ensayos clínicos. Las técnicas más frecuentemente usadas son:

Aleatorización simple - la asignación de personas a los grupos de tratamiento es al azar, no se toman en cuenta otras variables

Aleatorización en bloques balanceados - asegura el balance en la proporción de pacientes asignados a cada tratamiento dentro de cada grupo o bloque de pacientes incluido. (p.ej., hospitales en un estudio multicéntrico).

Aleatorización estratificada - se usa cuando hay factores específicos que se sabe que tienen un efecto significativo en el resultado del ensayo. Se establecen esquemas separados de bloques balanceados dentro de cada nivel de la variable o variables de estratificación.

En un estudio multicéntrico, la aleatorización puede ser estratificada por institución por diferencias institucionales en la población de pacientes, en el nivel global de atención médica, o en el efecto del tratamiento de la institución.

Ciego o enmascaramiento

| | |
|-------------------------|---|
| Sin ciego | Común en los ensayos comunitarios |
| Ciego | El observador tiene conocimiento pero los participantes no saben que asignación al tratamiento tienen |
| Doble ciego | Ni el observador ni el participante conocen la asignación al tratamiento |
| Asignación triple ciego | El observador, el participante y el analista de datos desconocen la asignación al tratamiento |

Los controles concurrentes y no aleatorizados pueden resultar en sesgo de asignación sistemática y resultados no interpretables. Los controles históricos pueden no ser comparables en términos de selección de pacientes, ambiente externo (aún si es en el mismo hospital), mejoría de las pruebas diagnósticas, y factores desconocidos, pero el costo es menor y el tiempo necesario para completar el ensayo disminuye. Evidencia del sesgo en la asignación al tratamiento en los ensayos clínicos controlados fue ilustrada por un trabajo de Chalmers y cols. (*N Engl J Med* 1983; 309:1358-61):

| Tipo de Estudio | No. de estudios | ≥ 1 variable pronóstica significativa | Diferencia significativa en la tasa de letalidad |
|------------------------|-----------------|--|--|
| Aleatorizado y ciego | 57 | 14.0 % | 8.8% |
| Aleatorizado sin ciego | 45 | 26.7 % | 24.4% |
| No aleatorizado | 43 | 58.1 % | 58.7% |

Las estimaciones de tamaño muestral son imprescindibles en la planificación del estudio. La diferencia estimada en la variable de respuesta (resultado de interés), nivel de significancia, y tasa de no cumplimiento deben ser tenidos en cuenta para el cálculo de tamaño muestral.

2. Fase de ensayo (recolección de datos)

Se puede realizar un tamizaje de aquellos ya internados en el hospital o de aquellos que pueden ser contactados desde la consulta ambulatoria. Los pacientes deberían ser aquellos que tengan posibilidades de beneficiarse de la intervención y aquellos que probablemente cumplan con la intervención programada.

La asignación del tratamiento puede ser 1) fija al comienzo, en forma óptima, con una razón uno a uno, 2) puede ser una asignación adaptable en que los resultados del ensayo en marcha influye sobre

la asignación de manera que la proporción de pacientes con un tratamiento beneficioso se maximiza o 3) diseño cruzado que ayuda a eliminar la variación entre pacientes.

Se puede implementar una monitorización del estudio de manera que si se demuestra una tendencia de que un tratamiento fue significativamente mejor o peor que el otro con respecto a cualquiera de los resultados a medir (mortalidad, morbilidad, efectos secundarios), sería la responsabilidad de una comisión especial determinar si el estudio debe ser finalizado.

El seguimiento a largo plazo es importante en los ensayos clínicos dado que los pacientes a veces no cumplen el tratamiento asignado originalmente.

3. Fase de análisis y publicación

Algunos temas de relevancia para el análisis de datos a partir de los ensayos clínicos aleatorizados incluyen: comparabilidad inicial de los grupos de tratamiento, selección de factores pronósticos, métodos de evaluación de las diferencias de los tratamientos, no cumplimiento del tratamiento asignado, y post estratificación. El análisis de sobrevida es a menudo el método seleccionado. Una consideración importante es como analizar datos cuando 1) se descubren personas después de la aleatorización, que no cumplen con los criterios de ingreso, 2) los que se retiran del estudio, 3) sujetos no cumplidores, 4) sujetos que cambian de tratamiento. La exclusión de un grupo “deshace” el esquema de aleatorización pura y puede resultar en una estimación sesgada del efecto.

Ventajas y desventajas de los ECA:

| Ventajas | Desventajas |
|---------------------------------------|---|
| 1. Prospectivo | 1. Situación artificial |
| 2. Aleatorización | 2. Comportamiento humano puede ser difícil de controlar |
| 3. Secuencia temporal clara | 3. Restricciones éticas |
| 4. La mejor evidencia para causalidad | 4. Las exclusiones pueden limitar la posibilidad de generalizar |
| | 5. Costoso en tiempo, personal, instalaciones y presupuesto |

Estudios caso-control

De los tres diseños de estudio epidemiológicos clásicos que restan – de corte transversal, de cohortes o seguimiento y caso-control – el caso-control es el menos sencillo. Por lo tanto dedicaremos la siguiente sección a examinar la “anatomía” y la “fisiología” de los estudios caso-control.

Definición de un estudio caso-control

Un estudio que comienza con la identificación de personas con la enfermedad (u otra variable de resultado) de interés, y un grupo control adecuado de personas sin la enfermedad (de comparación, de referencia). La relación de un atributo con la enfermedad es evaluada comparando los enfermos con los no enfermos con respecto a la frecuencia de la presencia del atributo, o si es una variable cuantitativa, los niveles del atributo en cada uno de los grupos. — Last JM, *A Dictionary of Epidemiology*. 2nd edition, NY, Oxford, 1988

Sinónimos: estudio caso comparativo, estudio caso referente, estudio retrospectivo

Característica que los definen

Los participantes son seleccionados en base a la variable de resultado.

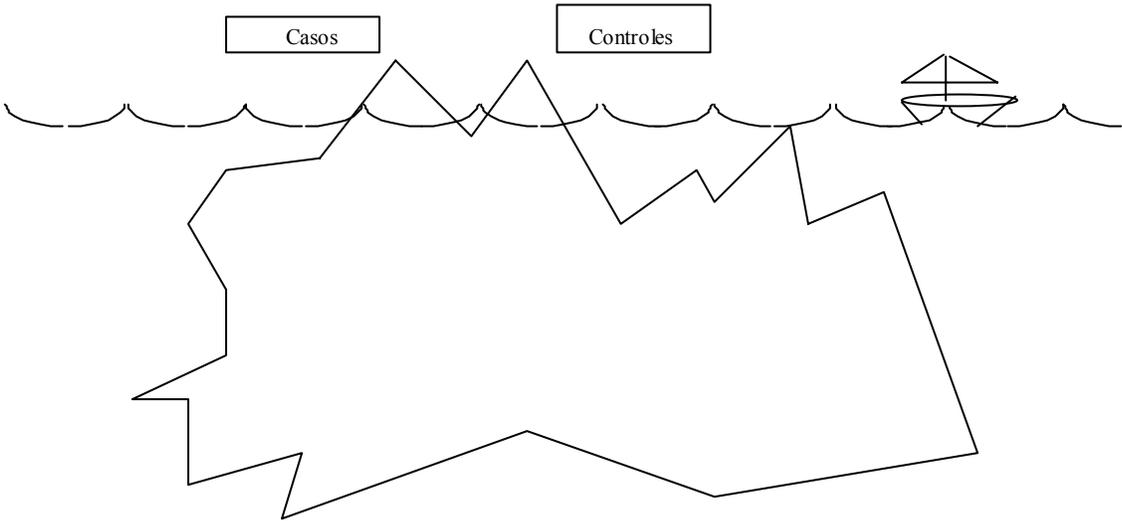
Ventajas claves

- Estadísticamente eficientes para condiciones raras
- Logísticamente eficientes para enfermedades con períodos de inducción o latencia prolongados
- Se pueden examinar muchas exposiciones en un único estudio
- Ética - no puede afectar el desencadenamiento de la enfermedad.

Procedimiento básico

1. Identificar los casos, determinar sus características - los casos permiten estimar la prevalencia de las personas que desarrollan la enfermedad.
2. Seleccionar los controles (no casos), determinar sus características - los controles permiten estimar la prevalencia de la exposición en las personas que no han desarrollado la enfermedad.
3. Comparar las características de los casos con las características de los no casos.
4. Hacer inferencias sobre los procesos subyacentes que llevaron a diferencias en las características de los casos y los controles. El odds ratio (OR = odds de exposición en los casos/odds de exposición en los controles) estima la razón de densidad de incidencias (RDI = tasa de enfermedad en las personas expuestas/tasa de enfermedad en las personas no expuestas). Para una enfermedad rara, la RDI se aproxima estrechamente a la razón de incidencias acumuladas (RIA, RR) de la enfermedad para esa exposición.

Estudios caso-control



Ejemplo

Si queremos probar la hipótesis de que el estrógeno exógeno es un factor etiológico en el cáncer de endometrio uterino, juntamos un grupo de mujeres (casos) que han desarrollado cáncer de endometrio (de preferencia casos recién detectados) y un grupo de mujeres (control) que creemos reflejan en forma precisa la población de la cual provienen los casos. El grupo de casos se usará para estimar el uso de estrógenos por las mujeres que desarrollaron cáncer de endometrio; el grupo control será utilizado para estimar el uso de estrógenos por mujeres en la población fuente (la “base de estudio”) del grupo de casos.

| Cáncer de Endometrio | Estrógenos | | Total | |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|---------|
| | Si | No | | |
| Casos | a | b | m ₁ | (a + b) |
| Controles | c | d | m ₂ | (c + d) |
| Total | n ₁ | n ₀ | n | |
| | (a + c) | (b + d) | | |

$$\text{OR}_e \text{ (Odds ratio de exposición)} = \frac{(a / m_1) / (b / m_1)}{(c / m_0) / (d / m_0)} = \frac{ad}{bc}$$

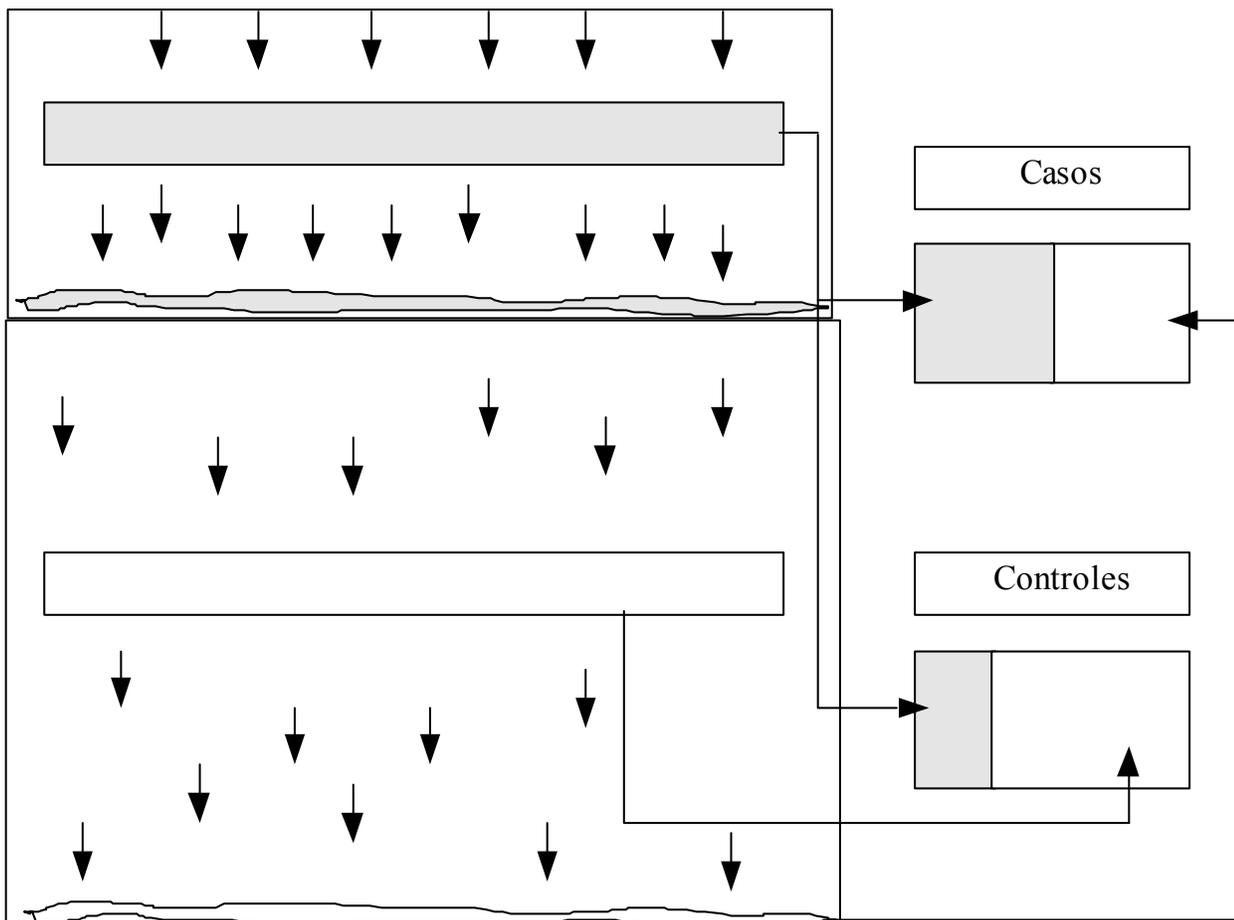
estima la RDI y la RIA (para enfermedades raras).

Si queremos obtener una estimación de la razón de densidad de incidencias (o del riesgo relativo) para el cáncer de endometrio con respecto al uso de los estrógenos, podemos usar la proporción o prevalencia de uso de estrógenos en los casos de cáncer para calcular el odds de uso de estrógenos entre mujeres que desarrollan cáncer de endometrio [$p_{\text{estrógeno}|\text{caso}}/(1-p_{\text{estrógeno}|\text{caso}})$] y la proporción o prevalencia del uso de estrógenos en los controles para calcular el odds de uso de estrógenos en la población [$p_{\text{estrógeno}|\text{no caso}}/(1-p_{\text{estrógeno}|\text{no caso}})$]. El odds ratio para la exposición es entonces la razón de estos dos odds, y nos da una estimación del riesgo relativo (dado que el cáncer de endometrio es una enfermedad rara) y, si hemos seleccionado adecuadamente nuestros casos y controles, una estimación de la razón de densidad de incidencias.

Fundamentos del odds ratio

1. Los casos dan una estimación de la prevalencia de la exposición en las personas que desarrollan la enfermedad.
2. El número de casos expuestos (y por lo tanto la proporción o prevalencia de exposición entre los casos) refleja la tasa de enfermedad en las personas expuestas en la población. El número de casos no expuestos refleja la tasa de enfermedad en la población no expuesta.
3. El odds de exposición en los casos (proporción expuesta/proporción no expuesta) por lo tanto refleja la razón de tasas (o riesgo) de enfermedad en la población.
4. Los controles dan una estimación de la prevalencia de la característica de la exposición en la población de la cual surgieron los casos.
5. El odds de exposición en los controles (proporción expuesta/proporción no expuesta) refleja el odds de exposición en la población.
6. De manera que el odds ratio (OR) [odds de exposición en los casos/odds de exposición en los controles] indica el riesgo relativo [incidencia de la enfermedad en las personas expuestas/incidencia de la enfermedad en las personas no expuestas].

Se presenta el fundamento anterior para transmitir una “sensación” de porqué el odds ratio obtenido a partir de un estudio caso-control transmite información sobre la fuerza de asociación entre la enfermedad y la exposición.



Validez

La validez de un estudio caso-control requiere que:

- Los casos en el estudio representen adecuadamente los casos relevantes (la población de casos sobre los cuales se van a realizar las inferencias) con respecto a las variables de interés (notoriamente, la prevalencia de la exposición). Esto depende de que los casos disponibles de hecho reflejen las tasas de enfermedad en los sujetos expuestos y no expuestos en forma no distorsionada por una manifestación, detección o sobrevida diferencial a corto plazo (p.ej., sobrevida selectiva, acceso a atención médica, sesgo de detección);
- Los controles reflejan en forma precisa las proporciones de exposición en la población de estudio (población fuente de los casos). Por ejemplo, los controles hospitalizados pueden sobre-representar las exposiciones asociadas con la hospitalización por otros motivos.

Los dos requerimientos, sobretudo el segundo, pueden ser difíciles de satisfacer. Por lo tanto, los estudios caso-control son considerados muy susceptibles a sesgo por problemas con:

Identificación de casos

- Dependencia sobre el sistema de atención médica
- A menudo pasan desapercibidos los casos subclínicos (¿sesgo de detección?)
- Pueden perderse los casos rápidamente fatales (¿selectivamente?)

Selección de los controles

- La selección de los controles puede determinar los resultados del estudio
- No siempre es obvio cuales son los controles apropiados
- Compensación entre el muestreo y la recolección de datos
- Controles hospitalizados, controles comunitarios, controles fallecidos
- Los controles pueden ser reacios a cooperar

Medición de la exposición para los casos y controles

- Dependencia del recuerdo o de los registros (¿diferencial?)
- Efecto de la enfermedad sobre la evaluación de la exposición
- Efecto de la enfermedad sobre la exposición (efecto de confusión por la indicación)

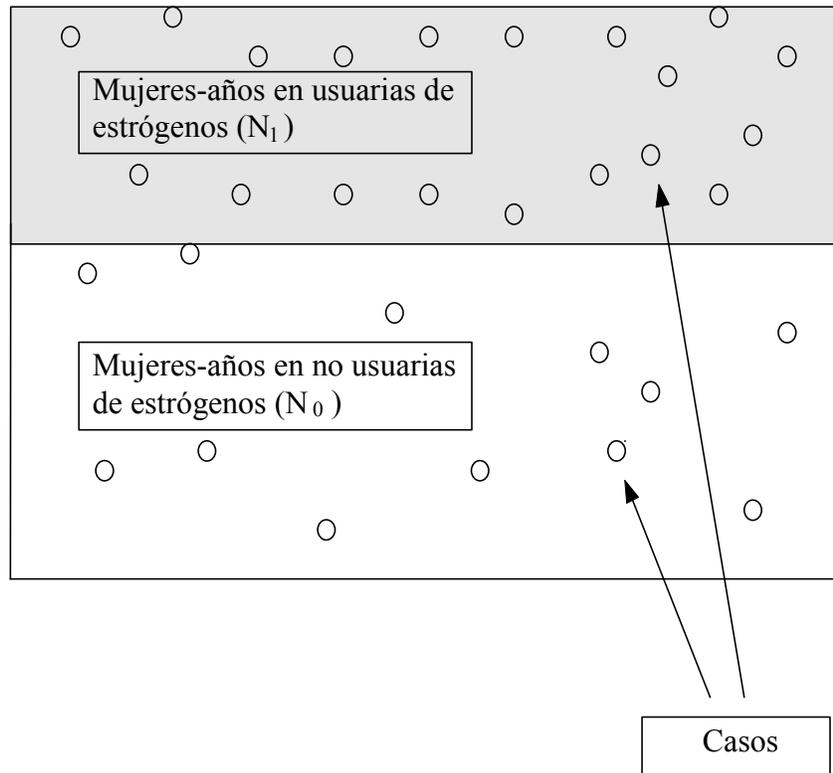
También está el problema espinoso de establecer la temporalidad, i.e., ¿la exposición precedió la enfermedad?

Posibilidades de interpretación del odds ratio

¿Por qué el OR de los casos y controles que hemos armado estima algo en la población? Consideremos qué es lo que representan las celdas de la tabla a continuación. Supongamos que los casos fueron seleccionados como casos recién diagnosticados de cáncer de endometrio durante un período de tiempo en una población definida y que los controles fueron seleccionados al mismo tiempo que los casos de entre las mujeres en la misma población (esto se llama “muestreo basado en densidades de incidencia de los controles”).

| Cáncer de Endometrio | Estrógenos | | Total | |
|----------------------|------------------|------------------|-------|---------|
| | Si | No | | |
| Casos | a | b | m_1 | (a + b) |
| Controles | c | d | m_0 | (c + d) |
| Total | n_1 (a + c) | n_0 (b + d) | n | |

En esta situación, los casos serían todos (o una fracción f_1 de) los casos de cáncer de endometrio en la población. Si la tasa de incidencia de cáncer de endometrio es DI y la cantidad de población tiempo es N mujeres-año, entonces $m_1 = (f_1)(DI)(N)$.



| | | |
|-------------------------------------|-----------|-------------|
| Casos nuevos entre las expuestas | = | $ID_1 N_1$ |
| Casos nuevos entre las no expuestas | = | $ID_0 N_0$ |
| Odds de exposición en los casos | = | ? |
| Odds de exposición en los no casos | \approx | N_1 / N_0 |

[f_1 se incluye sólo para poder generalizar — si se incluyen todos los casos, entonces $f_1=1$ y puede ser ignorado.]

Los casos entre las mujeres que toman estrógenos (celda “a”) sería:

$$a = (f_1)(DI_1)(N_1)$$

donde DI_1 y N_1 son la tasa de incidencia y el tiempo-población respectivamente, para mujeres que usan estrógenos.

De igual manera, los casos entre mujeres que no usan estrógenos (celda “b”) sería:

$$b = (f_1)(DI_0)(N_0)$$

donde DI_0 y N_0 se refieren a mujeres que no toman estrógenos.

Nota: Si N_1 y N_0 representan mujeres-años de uso de estrógenos o mujeres-años en usuarias de estrógenos (i.e. personas años para una mujer después que deja de tomar los estrógenos cuenta como expuesta o no expuesta) dependerá del hecho de que el efecto del estrógeno perdure cuando se deja de ingerir la droga.

Hemos visto de donde surgen los casos. ¿ Y qué sucede con los controles? El grupo control es típicamente, aunque no necesariamente, seleccionado en base a algún razón fija con respecto al número de casos, como, por ejemplo dos controles por caso.

Dado que la ventaja estratégica del método caso-control es que no necesitamos incorporar la población entera de donde surgieron los casos, el número m_0 de controles será una pequeña fracción f_0 de los sanos (no casos) de la población. Si tenemos 200 casos y hemos decidido seleccionar 400 controles, f_0 sería 400 dividido por el tamaño de la población o la cantidad de población-tiempo. Se incluye f_0 para demostrar el vínculo entre el estudio caso-control y la población de donde surgen los casos, también conocida como población investigada. En la realidad establecemos el número de casos y controles necesarios para cumplir con objetivos particulares del tamaño muestral (potencia estadística); la fracción de muestreo f_0 es la resultante del número de controles que buscamos. Dado que no seleccionamos – no debemos seleccionar – nuestros controles en forma separada de cada grupo de exposición, el número de controles expuestos (c) y no expuestos (d) será determinado por la cantidad de tiempo-población en cada categoría de exposición:

$$c = f_0N_1 = \text{número de sanos expuestos}$$

$$d = f_0N_0 = \text{número de sanos no expuestos}$$

Si las N_s representan población-tiempo, más que simplemente tamaño poblacional, f_0 refleja el muestreo a través del tiempo además de sobre las personas.

El punto clave sobre f_0 es que para que el grupo control nos de una estimación válida de los tamaños relativos de la población-tiempo expuesta y no expuesta, f_0 debe ser igual para tanto los controles expuestos (c) como los controles no expuestos (d).

La discusión anterior puede ser resumida en la siguiente tabla 2 x2:

| | Expuesto | No expuesto |
|-----------|--------------|--------------|
| Casos | $f_1DI_1N_1$ | $f_1DI_0N_0$ |
| Controles | f_0N_1 | f_0N_0 |

Con esta tabla, estamos prontos para ver como el OR puede estimar la RDI:

$$OR = \frac{ad}{bc} = \frac{(f_1DI_1N_1)(f_0N_0)}{(f_1DI_0N_0)(f_0N_1)} = \frac{DI_1}{DI_0} = RDI$$

Ejemplo numérico

Supongamos una población estable, dinámica de 4 millones de mujeres de 40 años o más, en que 1,000 casos incidentes de cáncer de endometrio ocurren cada año (i.e., 1,000 casos /4 millones de mujeres-año).

Aumento de la tasa a 2,500 casos/ 100,000 mujeres-año?

Supongamos:

- $N_1 = 1$ millón de mujeres-año ($1,000,000$ m-a o 1×10^6 m-a) de uso de estrógenos
- $N_0 = 3$ millones de mujeres-año (3×10^6 m-a) de tiempo persona no expuesta
- DI_1 (densidad de incidencia en los expuestos) = 40×10^{-5} /año ($40/100,000$ m-a)
- DI_0 (densidad de incidencia en la población no expuesta) = 20×10^{-5} /año, de manera que la RDI es 2.0

En los 1×10^6 mujeres-año expuestos habrían 400 casos.

En los 3×10^6 mujeres-año no expuestos habrían 600 casos.

De los 1,000 casos, 400 son expuestos y 600 no expuestos. La prevalencia de la exposición entre los casos es $400/(400+600) = 40\%$; el odds de exposición en los casos sería $.40/.60 = 0.67$.

La prevalencia de exposición esperada en una muestra no sesgada de personas sanas sería, dado que la enfermedad es tan rara, $N_1/(N_1+N_0) = (1 \times 10^6) / (1 \times 10^6 + 3 \times 10^6) = 0.25$; el odds de exposición entre los sanos sería $0.25/0.75 = 0.33$.

El odds ratio (OR) de exposición sería por lo tanto:

$$OR = (.40/.60)/(.25/.75) = 0.67/.33 = 2.0$$

Un estudio caso-control que incluyera (en forma aleatoria) 200 casos y 400 controles ($f_1 = 200/1,000 = 0.2$; $f_0 = 400/4,000,000 = 1/10,000$ o 10^{-4}) esperaría obtener los siguientes resultados.

Resultados esperados del estudio caso-control hipotético, de base poblacional, sobre el cáncer de endometrio y los estrógenos

| | Expuesto | No expuesto | Total |
|-----------|----------|-------------|-------|
| Casos | 80 | 120 | 200 |
| Controles | 100 | 300 | 400 |
| Total | 180 | 420 | 600 |

$$OR_e = \frac{80 \times 300}{120 \times 100} = 2.0$$

Es obvio que dada la rareza de la enfermedad no hay diferencia del punto de vista práctico en este caso sobre si la prevalencia de exposición en la población origen de los casos (i.e. la base de estudio) se estima de la población total o sólo de aquellos que no tienen la enfermedad.

Identificando la población de estudio

En las poblaciones suceden enfermedades y otros tipos de eventos. Los estudios caso-control nos proveen una ventanita para ver el proceso de ocurrencia de la enfermedad en la población, sin necesidad de estudiar la población entera. Así, los estudios caso-control se comprenden mejor considerando lo que está ocurriendo en la población (población de estudio) y analizando la relación entre ella y el estudio caso-control.

¿Pero cómo identificamos la población de estudio? La población de estudio o población fuente está formada por las personas que estarían disponibles para ser contadas como casos si hubieran desarrollado la enfermedad o hubieran sufrido el evento en estudio. Así, la población fuente debe estar en riesgo de sufrir la enfermedad y de ser seleccionada como caso si la desarrollaran. Es más, la medida de exposición relevante tanto para los casos como para la población fuente es el tiempo durante el cual la enfermedad se inició o fue promovida en los casos. La identificación del período de tiempo relevante puede ser una dificultad en las enfermedades con un período de inducción y/o

de latencia prolongado, como ocurre en la mayoría de los cánceres, si la enfermedad es común y/o la población o la distribución de la exposición está sufriendo cambios importantes.

El primer paso en la identificación de la población de estudio se basa generalmente en la geografía o la pertenencia. Así para los casos de cáncer de un estado con registro de tumores, la población de estudio es el estado (o una parte del estado si sólo los casos de cierta parte del estado están siendo estudiados). Para los casos detectados en instituciones privadas de salud, la población de estudio serán los socios. Si la identificación de casos se realiza a través de los hospitales, entonces la población de estudio es la población que se asistiría en ellos si desarrollara la enfermedad en estudio. Esta última situación puede complicarse por factores como la medida en que las personas asisten a hospitales no incluidos en la investigación y si la enfermedad es una que no siempre lleva a la hospitalización.

Un paso siguiente muy importante, es la identificación de ese subconjunto de la población que realmente está en riesgo de sufrir la enfermedad (y su detección). Para el cáncer de endometrio, obviamente la población de estudio no incluye a los hombres. ¿Incluye la población de base las mujeres histerectomizadas? Seguro que no, dado que las mujeres sin útero obviamente no pueden desarrollar el cáncer de endometrio – aunque si la histerectomía fue reciente, una mujer puede ser parte de la población investigada para casos detectados antes de ese momento. (Además, potencialmente puede haber un agotamiento selectivo de susceptibles a los cánceres de endometrio, pero no vamos a considerar esa posibilidad aquí.)

Seleccionando un grupo control representativo de la población de estudio

Tan problemático como identificar la población de estudio es pensar en una manera como obtener un grupo control que la representará fielmente. Una opción obvia, que es bastante más común hoy en día que hace algunas décadas, es la de llevar a cabo un muestreo al azar de la población de estudio tal cual es en el momento de la investigación.

Este enfoque tienen más probabilidad de ser válido si:

- existe o se construye un marco de muestreo adecuado
- se selecciona y toma una muestra representativa
- las tasas de respuesta son altas y los datos son de buena calidad (alta precisión)

Los controles obtenidos desde los hospitales y otras fuentes que no abarcan la comunidad entera son sin embargo, de interés, porque el costo y los desafíos logísticos a menudo no son tan importantes, se puede obtener mayor cooperación, y la calidad de los datos puede ser mayor que la obtenida de la población general. Sin embargo, cuando los controles se obtienen de fuentes que no son una encuesta por muestreo al azar, la validez depende de si estos controles tienen la misma distribución de la exposición que la población de base. Por ejemplo, la selección de controles entre los amigos de los casos (“controles amigos”) puede llevar a un sesgo porque las personas tienden a seleccionar amigos por intereses, perspectivas, afiliaciones compartidas que a menudo se asocian con las exposiciones. Así, la proporción de muchas exposiciones en los amigos controles será más similar

a la de los casos que a la de la población de estudio global. El uso de “controles amigos” es un ejemplo de “sobreapareamiento”.

¿Qué pasa si algunos subconjuntos de la población investigada tienen un riesgo mucho mayor que otros, debido a, por ejemplo, factores genéticos o exposiciones simultáneas? Si la diferencia de riesgo es importante, entonces se debe identificar ese factor de riesgo tanto en el grupo de casos como en la población de estudio, y llevar a cabo análisis (estratificados) separados.

Variantes del diseño caso-control básico

Hay varias maneras en que un diseño caso-control puede ser implementado.

- Casos incidentes versus prevalentes: Los estudios caso-control pueden usar sólo casos nuevos (**casos incidentes**) de la enfermedad, evitando así algunas fuentes de sesgo inherentes al uso de **casos prevalentes** (p.ej., influencia de la sobrevida/duración de la condición), o pueden usar casos prevalentes.
- **Población definida** o anidada: Los estudios caso-control pueden ser llevados a cabo en poblaciones geográficamente definidas, p.ej., un estado en que el registro del cáncer notifica todos los casos incidentes de una población conocida (denominador), o en una cohorte que ha sido seguida (p.ej., un grupo ocupacional). Habiendo definido la población ofrece otras ventajas (como disponibilidad de un universo identificado para la selección de los controles, conocimientos del denominador del cual ha ocurrido migración, medición de variables claves antes de la aparición de la enfermedad). Un estudio caso-control dentro de una cohorte identificada a veces se denomina estudio “caso-control anidado”. (Rothman y Greenland consideran casi todos los estudios caso-control como anidados en su población de estudio).
- Controles elegibles: aunque clásicamente los controles en un estudio caso-control eran no casos, en algunos diseños las personas que luego desarrollan la enfermedad pueden igual servir de controles.

Tipos de grupos control - caso-control, caso cohorte

Los controles en un estudio caso-control pueden ser seleccionados de (a) personas que no han desarrollado la enfermedad al final del período de diagnóstico de casos (controles prevalentes), (b) personas que no han desarrollado la enfermedad en el momento de ocurrencia de cada caso - dichos controles habitualmente son apareados en el tiempo con los casos (muestreo basado en densidades de incidencia), o (c) personas en riesgo de convertirse en caso al principio del período de diagnóstico de los mismos.

Estos controles pueden ser seleccionados antes o después de la selección de casos. Rodrigues y Kirkwood (1990) llaman los tres tipos de controles, respectivamente, “exclusivos”, “concurrentes” e “inclusivos”. El enfoque tradicional es el método (a), controles “exclusivos”. Con este método, solo las personas que permanecen libres de enfermedad hasta el final de la identificación y selección de los casos son aceptados como controles. El odds ratio en esta situación estima el odds ratio de incidencia (i.e., riesgo) en la cohorte de la cual surgieron los casos. Para una enfermedad rara, este odds ratio de incidencia estima la RIA.

En el segundo esquema de muestreo (muestreo concurrente o por densidades [método (b)], un participante puede ser seleccionado como control en un punto dado, aún cuando posteriormente desarrolle la enfermedad. Con este enfoque, el cálculo del odds ratio estima la tasa relativa (RDI) en el supuesto de que la RDI no cambia durante el período de seguimiento (suponiendo un apareamiento de los controles con los casos por tiempo) (ver Greenland y Thomas, 1982 y Rodrigues y Kirkwood, 1990). Este diseño de estudio ha sido llamado un estudio caso-control de densidad” (Hogue y cols., 1983, se refieren a este diseño como “estudio caso-exposición”: sin embargo, Rodrigues y Kirkwood (1990) usan ese término para el tercer diseño [método (c)]). Si un participante seleccionado como control luego desarrolla la enfermedad, entonces el participante también es contado como caso: sus datos son utilizados tanto para casos como para controles (sus datos aparecen en ambas categorías).

El tercer diseño [método (c)] ha sido llamado “caso-base” y “caso-cohorte” (también “caso-exposición” – ver Rodrigues y Kirkwood para las referencias). Cuando se lleva a cabo un estudio caso-control de este tipo dentro de una cohorte fija, el odds ratio estima la razón de riesgos sin el supuesto de la enfermedad rara.

Rodrigues y Kirkwood demuestran que las medidas de asociación de razón – RIA, RDI, y OR – pueden ser expresadas de manera que el numerador es el odds de exposición en los casos. Así, las únicas diferencias son los denominadores, y los tres enfoques diferentes para el muestreo de los controles dan estimaciones para los denominadores respectivos.

$$a. \quad OR_e = \text{Odds ratio de exposición} = \frac{\text{Odds de exposición dada la enfermedad}}{\text{Odds de exposición dada la ausencia de enfermedad}} = \frac{a / b}{c / d}$$

(c / d es el odds de exposición en los no casos (sanos) [nunca casos al final del período de detección de los casos])

$$b. \quad RDI = \frac{DI_1}{DI_0} = \frac{a / ap_1}{b / ap_0} = \frac{a / b}{ap_1 / ap_0}$$

(ap₁ / ap₀ es la razón de años personas expuestas a no expuestas, a partir del muestreo por densidad de incidencias)

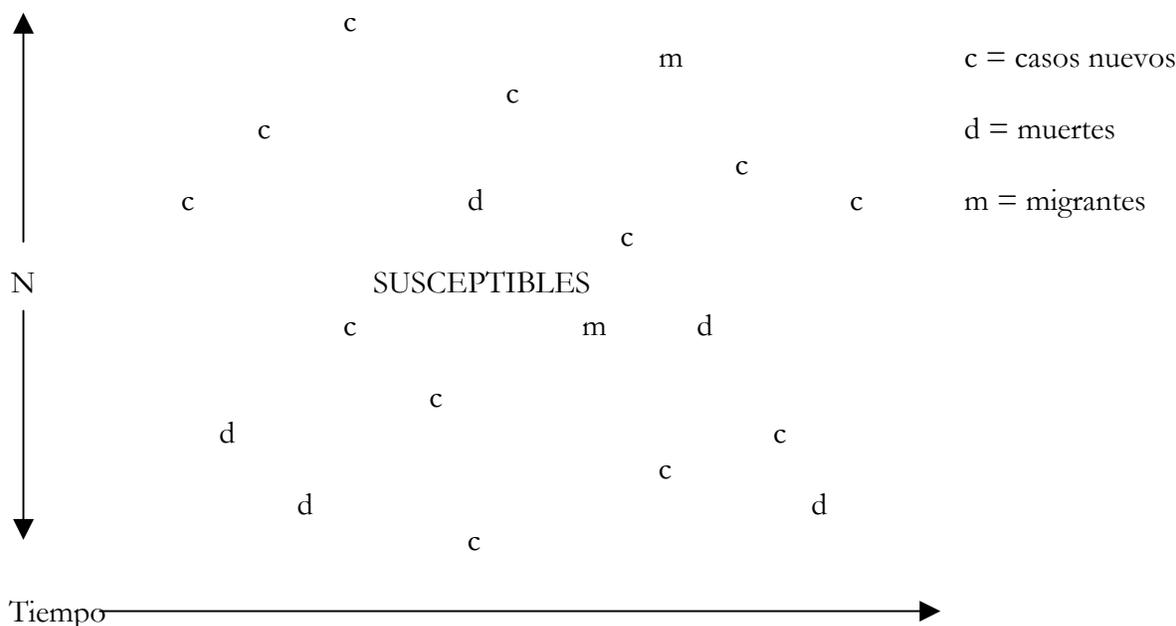
$$c. \quad RIA = \frac{IA_1}{IA_0} = \frac{a / n_1}{b / n_0} = \frac{a / b}{n_1 / n_0}$$

(n₁ / n₀ es el odds de exposición en la población que da origen a los casos al comienzo del seguimiento)

donde "a" = casos expuestos, "b" = casos no expuestos, y "n" y "ap" representan personas y años-persona para los expuestos (subíndice 1) y no expuestos (subíndice 0).

Una perspectiva moderna

En general, los temas del diseño en un estudio caso-control se entienden mejor considerando como se tratarían los temas en un ensayo clínico aleatorizado (Feinstein, 1985) o en un estudio de cohortes (Rothman y Greenland). De hecho, los estudiantes de epidemiología (incluyendo aquellos de nosotros que estamos del otro lado del podio) podrían pasarla mejor si los términos estudio de cohortes y estudio caso-control nunca hubieran sido introducidos, sino que los variados enfoques para estudiar la presencia y ocurrencia de la enfermedad en una población fueran clasificadas con respecto a las “ventanitas” que presentan en el desarrollo de la enfermedad en la población.



El diagrama anterior muestra una población de tamaño N seguida durante un intervalo de tiempo t. Supongamos que N_0 son susceptibles (a un resultado específico) y que existe un sistema de vigilancia para detectar los casos (c) de varias enfermedades o eventos. Por el momento, concentrémonos en una enfermedad particular, y supongamos que se desarrollan M casos durante el período de seguimiento esquematizado. También nos concentraremos en una exposición particular, a la cual están expuestos N_1 de la población, dejando a N_0 no expuestos. Designaremos al total del tiempo - persona en el grupo expuesto como N_{1t} y el del grupo no expuesto N_{0t} . La distribución de la enfermedad y la exposición en la población s pueden resumir en la siguiente tabla:

| | Exposición | | |
|--|----------------------|---|-----------------------------------|
| | Si | No | Total |
| Casos | A | B | M ₁ |
| Personas | N ₁ | N ₀ | N |
| Proporción de Incidencia | A/N ₁ | B/N ₀ | M ₁ /N |
| Diferencia de las proporciones de Incidencia | | (A/N ₁) – (B/N ₀) | |
| Razón de proporciones de Incidencia | | (A/N ₁) / (B/N ₀) | |
| Personas-tiempo | N _{1t} | N _{0t} | N _t |
| Tasa de Incidencia | A/(N _{1t}) | B/(N _{0t}) | M ₁ /(N _t) |
| Diferencia de tasas de Incidencia | | (A/N _{1t}) – (B/N _{0t}) | |
| Razón de tasas de incidencia | | (A/N _{1t}) / (B/N _{0t}) | |

Podemos estimar cualquiera de las medidas de esta tabla con los datos de muestras al azar apropiadamente seleccionadas y buena información histórica. Por ejemplo, si seleccionamos una muestra al azar (n) de la población original susceptible (N), la razón de personas expuestas en la muestra (n_1) a las no expuestas en la muestra (n_0) estima (N_1/N_0) el odds de exposición en la población original. Si luego seleccionamos una muestra al azar (de tamaño m_1) de los M_1 casos (o obtenemos los datos de todos los casos M_1), entonces la razón de casos en la muestra que fueron expuestos al principio del período (a) a los casos no expuestos en la muestra (b) estima el odds de exposición en los casos. Al incluir sólo los casos que estaban presentes en la población al principio del período, podemos entonces estimar la razón de proporción de incidencia $[(A/N_1)/(B/N_0)]$ como la razón del odds de exposición estimada en los casos (a/b) dividido por el odds de exposición estimado en la población susceptible al principio del período de seguimiento (n_1/n_0). Esta estimación será precisa si tenemos muestras representativas, evaluación con precisión de la exposición de inicio, y no hay pérdidas al seguimiento por emigración o muerte. Si además conocemos N , el tamaño de la población susceptible original, también podemos estimar N_1 y N_0 como, respectivamente, $(n/N)n_1$ y $(n/N)n_0$, permitiéndonos estimar las proporciones de incidencia y la diferencia de proporciones de incidencia. Con este diseño podemos estimar las razones de proporción de densidad de incidencia para cualquier enfermedad para la cual hay un sistema de vigilancia (posiblemente el nuestro propio) y cualquier exposición para la cual existan datos de referencia. Señalemos que no es necesario el supuesto de rareza de la enfermedad para estas estimaciones.

Si la duración del tiempo de seguimiento es importante, necesitamos estimar la razón del tiempo susceptible de seguimiento expuesto al no expuesto. Podemos hacer esto muestreando la población susceptible a través del tiempo, en vez de al comienzo, de manera que la probabilidad de seleccionar una persona es proporcional a la cantidad de tiempo que es susceptible (“muestreo por densidad de incidencias”). Un método para hacer esto es el muestreo de “conjunto de riesgo”, en que una persona susceptible es muestreada en la misma fecha en que ocurre cada caso. La razón de personas

expuestas a no expuestas muestreadas de esta manera estima N_{1t}/N_{0t} , lo cual podemos usar para estimar la razón de tasas de incidencias.

Finalmente, si elegimos muestrear los susceptibles al final del período de seguimiento (Rothman y Greenland denominan a estos el diseño "cumulativo"), podemos entonces estimar el odds ratio de incidencia, que, si la enfermedad es rara, se aproximará a la razón de tasas de incidencias y la razón de proporciones de incidencia. Ver Rothman y Greenland, capítulo 7.

Bibliografía

Hennekens and Buring. Rothman - *Modern Epidemiology*, Chapters 3-4, 6. Rothman and Greenland, Chapters 5-7. Lilienfeld and Lilienfeld - *Foundations of epidemiology*, Chapters 8-10; Mausner & Kramer - *Epidemiology: an introductory text*, Chapters 3 and 7-8. MacMahon & Pugh - *Epidemiology principles and methods*, Chapters 5 and 11-12. Fletcher, Fletcher, and Wagner - *Clinical epidemiology*, Chapters 5-7 (through page 118). Schlesselman. Case-control studies. Chapter 1. Kleinbaum, Kupper, Morgenstern - *Epidemiologic research*. Chapters 4-5.

Gray-Donald, Katherine; Michael S. Kramer. Causality inference in observational vs. experimental studies. *Am J Epidemiol* 1988; 127:885-892. See also correspondence from *Am J Epidemiol* 1989; 130:206-209.

"Multilogue" in the *Journal of Chronic Diseases / Journal of Clinical Epidemiology*:

Kramer, Michael S.; Jean-Francois Boivin. Toward an "unconfounded" classification of epidemiologic research design. *J Chron Dis* 1987; 40(7): 683-688.

J Clin Epidemiol 1988; 41(8):

Miettinen, Olli S. Striving to deconfound the fundamentals of epidemiologic study design, 709-713.

Greenland, Sander, Hal Morgenstern. Classification schemes for epidemiologic research designs, 715-716.

Kramer, Michael S.; Jean-Francois Boivin. The importance of directionality in epidemiologic research design, 717-718.

J Clin Epidemiol 1989; 42(6):

Feinstein, Alvan R. Epidemiologic analyses of causation: the unlearned scientific lessons of randomized trials. 481-490.

Miettinen, Olli S. The clinical trial as paradigm for epidemiologic research, 491-496.

Feinstein, Alvan R. Unlearned lessons from clinical trials: a duality of outlooks, 497-498.

Miettinen, Olli S. Unlearned lessons from clinical trials: a duality of outlooks, 499-502.

Szklo, Moyses. Design and conduct of epidemiologic studies. *Preventive Medicine* 1987; 16:142-149 (from Workshop on Guidelines to the Epidemiology of Weak Associations)

Estudios ecológicos

Cohen, Bernard L. Invited commentary: in defense of ecologic studies for testing a linear-no threshold theory. *Am J Epidemiol* 1994;139:765-768.

Greenland, Sander; James Robins. Invited commentary: ecologic studies – biases, misconceptions, and counterexamples. *Am J Epidemiol* 1994;139:747-60.

Greenland, Sander; James Robins. Accepting the limits of ecologic studies. *Am J Epidemiol* 1994;139:769-771.

Greenland, Sander. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1987;125:761-768.

Koopman, James S.; Longini, Ira M. The ecological effects of individual exposures and nonlinear disease dynamics in populations. *AJPH* 1994;84:836-842.

Piantadosi, Steven. Invited commentary: ecologic biases. *Am J Epidemiol* 1994;139:761-764.

Poole, Charles. Ecologic analysis as outlook and method. Editorial. *AJPH* 1994;84(5):715-716

Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. *AJPH* May 1994;84:819-824.

Susser, Mervyn. The logic in ecological: I. The logic of analysis. *AJPH* 1994;84:825-829. II. The logic of design. *AJPH* May 1994;84:830-835.

Estudios de cohortes:

Liddell FDK. The development of cohort studies in epidemiology: a review. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(12):1217-1237.

Samet, Jonathan M., Alvaro Muñoz. Cohort studies. *Epidemiologic Reviews* 1998; 20(1).

Estudios caso-control:

Armenian, Hartoune K. Applications of the case-control method. *Epidemiologic Reviews* 1994;16(1):1-164.

Cornfield, Jerome. A method of estimating comparative rates from clinical data. *JNCI* 1951;11:1269-1275. (A classic)

Feinstein, Alvan R. Experimental requirements and scientific principles in case-control studies. Editorial. *J Chron Dis* 1985; 38:127-134.

Gordis, Leon. Should dead cases be matched to dead controls? *Am J Epidemiol* 1982; 115:1-5.

Greenberg RS, Ibrahim MA. The case-control study. In: *Textbook of Public Health*. Holland W, Detels R, and Knox EG (ed). NY, Oxford, 1983.

Greenland, Sander. Control-initiated case-control studies. *Int J Epidemiol* 1985; 14:130-134.

Greenland, Sander; Duncan C. Thomas. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1982; 116:547-53.

Greenland, Sander; Duncan C. Thomas, Hal Morgenstern. The rare-disease assumption revisited: a critique of "Estimators of relative risk for case-control studies". *Am J Epidemiol* 1986; 124:869-876.

Hogue, Carol J. R., David W. Gaylor, Kenneth F. Shulz. Estimators of relative risk for case-control studies. *Am J Epidemiol* 1983; 118:396-408.

Hogue, Carol J. R.; David W. Gaylor, Kenneth F. Schultz. The case-exposure study: a further explication and response to a critique. *Am J Epidemiol* 1986; 124:877-883.

Horwitz, RI, Feinstein AR. Methodologic standards and contradictory results in case-control research. *Am J Med* 66:556-564, 1979.

Horwitz, Ralph I. The experimental paradigm and observational studies of cause-effect relationships in clinical medicine. *J Chron Dis* 1987; 40:91-99.

Horwitz, Ralph I., and Alvan R. Feinstein. The application of therapeutic-trial principles to improve the design of epidemiologic research. *J Chron Dis* 1981; 34:575-583.

Kramer, Michael S.; Jean-Francois Boivin. Toward an "unconfounded" classification of epidemiologic research design. *J Chron Dis* 1987; 40:683-688.

Mantel, N. and Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J National Cancer Institute* 22:719-748, 1959. Read 719-732 only [Read past page 732 at your own risk]. (Another classic)

McLaughlin, Joseph K.; William J. Blot, Eric S. Mehl, Jack S. Mandel. Problems in the use of dead controls in case-control studies. I. General results. *Am J Epidemiol* 1985; 121:131-139. II. Effect of excluding certain causes of death. *Am J Epidemiol* 1985; 122:485-94.

Miettinen, Olli. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 226-235.

Newman, Stephen C. Odds ratio estimation in a steady-state population. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:59-65 (advanced).

Pearce, Neil; Harvey Checkoway. Case-control studies using other diseases as controls: problems of excluding exposure-related diseases. *Am J Epidemiol* 1988; 127:851-6 (advanced).

Poole, Charles. Exposure opportunity in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1986; 123:352-358.

Poole, Charles. Critical appraisal of the exposure-potential restriction rule. *Am J Epidemiol* 1987; 125:179-183.

Rodrigues L, Kirkwood BR. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Intl J Epidemiol* 1990;19:206-213.

Schlesselman, James J.; Bruce V. Stadel. Exposure opportunity in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1987; 125:174-178.

Stavraky, Kathleen M.; Aileen Clarke. Hospital or population controls? An unanswered question. *J Chron Dis* 1983; 36:301-308, and responses on pages 309-316.

Wacholder, Sholom; Joseph K. McLaughlin, Debra T. Silverman, Jack S. Mandel. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992;135(9):1019-1028

Wacholder, Sholom; Debra T. Silverman, Joseph K. McLaughlin, Jack S. Mandel. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992;135(9):1029-1041

Wacholder, Sholom; Debra T. Silverman, Joseph K. McLaughlin, Jack S. Mandel. Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol* 1992;135(9):1042-1050

Wingo, Phyllis A.; Howard W. Ory, Peter M. Layde, Nancy C. Lee, and the Cancer and Steroid Hormone Study Group. The evaluation of the data collection process for a multicenter, population-based, case-control design. *Am J Epidemiol* 1988; 128:206-217.

Plus several articles and comments in *J Chron Dis* 1985; 38(7) and responses in 1986; 39(7):565-571.

Ensayos de intervención:

Chalmers, Thomas C.; Paul Celano, Henry S. Sacks, Harry Smith, Jr. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983; 309:1358-61.

Farquhar, John W.; Stephen P. Fortmann, June A. Flora et al. Effects of communitywide education on cardiovascular disease risk factors: The Stanford Five-City Project. *JAMA* 1990;264:359-365.

Feinstein, A.R. *Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research*. Chapter 29, pp. 683-718.

Feinstein, Alvan R. Current problems and future challenges in randomized clinical trials. *Circulation* 1984; 70:767-774.

Friedman L.M., Furberg, C.D., DeMets, D.L. *Fundamentals of clinical trials*. Boston: John Wright PSG Inc., 1982.

Koepsell TD et al. Symposium on community trials: Invited commentary, 594-599 plus articles by Allan Donner, Stephen Fortmann, Sylvan Green. *Am J Epidemiol* 1995;142(6)

Lavori, Philip W.; Thomas A. Louis, John C. Bailar III, Marcia Polansky. Designs for experiments—parallel comparisons of treatments. *N Engl J Med* 1983; 309:1291-8.

Lilienfeld, Abraham M. *Ceteris Paribus: The evolution of the clinical trial*. *Bulletin of the History of Medicine* 56:1-18, 1982.

Luepker R, et al. Community education for cardiovascular disease prevention: Risk factor change in the Minnesota Heart Health Program. *Am J Public Health* 1994;84:1383-1393.

MacMahon and Pugh - *Epidemiology: principles and methods*, Chapter 13; Mausner and Kramer - *Epidemiology: an introductory text*, Chapter 8; Lilienfeld and Lilienfeld - *Fundamentals of epidemiology*, Chapters 10-11.

Moses, Lincoln E. The series of consecutive cases as a device for assessing outcomes of intervention. *N Engl J Med* 1984; 311:705-710

Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P. et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 34:585-612, 1976.

Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 35:1-39, 1977.

Sacks, H., Chalmers, T.C., Smith, H. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Amer J Med* 72:233-239, 1982.

Schwartz, D., Lellouch, J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chron Dis* 20:637-648, 1967.

Simon, Richard and Robert E. Wittes. Methodologic guidelines for reports of clinical trials. Editorial. *Cancer Treatment Reports* 1985; 69:1-3.

Weinstein, Milton C. Allocation of subjects in medical experiments. *N Engl J Med* 291:1278-1285, 1974.