EVALUACION EPIDEMIOLOGICA DE RIESGOS CAUSADOS POR AGENTES QUIMICOS AMBIENTALES

EPIDEMIOLOGIA V.

DISEÑOS DE INVESTIGACION PARA LA COMPROBACION DE HIPOTESIS EPIDEMIOLOGICAS: ESTUDIOS PROSPECTIVOS Y TABLA DE VIDA

Jesús Reynaga O.

1985

CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

EPIDEMIOLOGIA V
CONTENIDO

- Diseño prospectivo 1
- Análisis de datos 4
- Ejercicio 1 8
- Ejercicio 2 10
- Ejercicio 3 10
- Ejercicio 4 11
- Ejercicio 5 12
- Ejercicio 6 13
- Tabla de vida 14
- Ejercicio 7 24
- Ejercicio 8 25
- Algunos aspectos comparativos, ventajas y desventajas de los estudios retrospectivos, prospectivos y transversales 26
- Apéndice estadístico: series cronológicas 28
- Tendencia secular 28
- Ejercicio 9 32
- Variación estacional 32
- Ejercicio 10 35
- Bibliografía 36

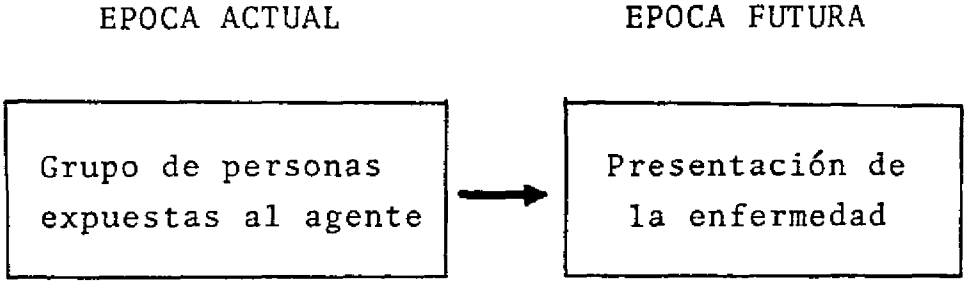
En este capítulo se discute otro diseño comprobatorio de hipótesis epidemiológicas: el diseño prospectivo y se muestran algunos procedimientos de análisis de datos en este tipo de diseño.

Se presenta además una técnica sumamente útil para la evaluación epidemiológica sobre las probabilidades que tienen los grupos expuestos a un agente ambiental de presentar diversas manifestaciones patológicas o de fallecer en diversos períodos de observación. Tal técnica es una versión derivada de la tabla de vida, que permite cuantificar las probabilidades de ocurrencia de eventos tales como la presentación de signos de enfermedad, complicaciones o aún la defunción en un grupo de individuos observados no simultáneamente a lo largo de períodos prolongados.

Finalmente, se cierra el capítulo presentando un cuadro comparativo que muestra las principales características, ventajas y desventajas del diseño prospectivo y de los diseños retrospectivo y transversal presentados anteriormente.

1 DISEÑO PROSPECTIVO

Este diseño es así denominado porque se inicia con la delimitación de un grupo o cohorte que se encuentra expuesto al riesgo de que le ocurra un evento y que es seguido a lo largo del tiempo para cuantificar el número de personas que en su interior llegan a desarrollar determinada afección. Esquemáticamente, este diseño puede representarse del siguiente modo:



En cierto modo el diseño prospectivo es el opuesto del retrospectivo, ya que mientras en este último la atención se dirige hacia atrás para averiguar cuáles agentes pudieron producir una afectación actualmente en estudio, en el primero la atención se enfoca hacia adelante para averiguar cuántos individuos expuestos a un agente en un momento dado llegan a desarrollar alguna enfermedad.

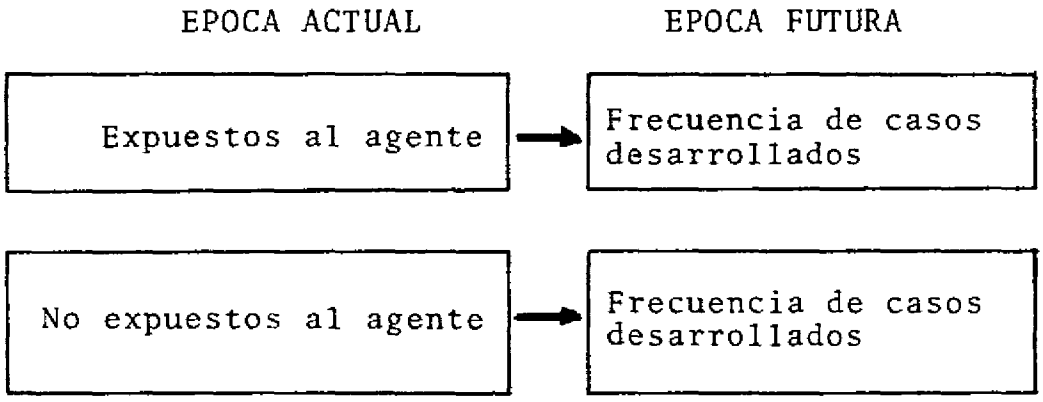
Al igual que en los estudios retrospectivos, la determinación de si un estudio es o no es prospectivo no tiene nada que ver con la fecha en que se inició la investigación o en la que los datos empezaron a ser recolectados. Concretamente los términos retrospectivos y prospectivos se refieren a la metodología empleada en ellos y no a una acepción temporal o calendaria. El término prospectivo se refiere a que el agente sospechoso o el grupo expuesto es identificado primero y luego se observa el desarrollo o no de la enfermedad, o bien, expresado de otra manera:

1° CAUSA ⟶ 2° EFECTO

Los estudios prospectivos se proponen determinar en un grupo de personas la incidencia que desarrolla una enfermedad a partir del momento en que ha estado expuesto

dicho grupo a la acción de un agente.

En sentido estricto, el análisis de los resultados de un estudio prospectivo requiere de la observación y el seguimiento de al menos dos grupos: uno de expuestos y otro de no expuestos. Se hace la comparación, luego de un período razonable, de la frecuencia de casos que se desarrolle en ambos grupos; por ello, una mejor representación esquemática de los estudios prospectivos es la siguiente:



En los estudios prospectivos los individuos son observados por períodos más o menos prolongados para saber quiénes contraen la enfermedad o mueren de ella. Los datos requeridos para un estudio prospectivo suelen obtenerse por medio de la revisión periódica de los mismos sujetos o a través de la revisión de documentación referente a los mismos, por ejemplo: historias clínicas hospitalarias, expedientes de consulta externa, encuestas, registros de seguros de vida, etc. Posteriormente se procede al cálculo de tasas de incidencia o de mortalidad y luego a la comparación de éstas entre los expuestos y no expuestos al agente en estudio. Si las tasas difieren en ambos grupos pueden establecerse diversas conclusiones respecto a la re-

lación existente entre el agente y la enfermedad en cuestión.

2 ANALISIS DE DATOS

Uno de los rasgos positivos más importantes del diseño prospectivo corresponde a que en él, a diferencia de lo que ocurre en el diseño retrospectivo, sí es posible realizar cálculos de incidencia.

Las condiciones para el cálculo de incidencias se cumplen necesariamente en los diseños prospectivos, ya que se dispone de poblaciones delimitadas desde el inicio de la investigación y se observa cuidadosamente el desarrollo de los efectos que interesan, ya sea la presentación de casos o de defunciones.

La disponibilidad de cifras de incidencia o de mortalidad por una afección en los grupos de interés (expuestos y no expuestos al agente en estudio) permite comparar dichas cifras y calcular una valiosa medida denominada riesgo relativo (RR). La fórmula de esta medida se muestra a continuación:

$$\text{Riesgo relativo (RR)} = \frac{\text{Incidencia en los expuestos}}{\text{Incidencia en los no expuestos}}$$

El cálculo de esta medida puede realizarse a partir de una disposición de datos como la que se muestra a continuación:

Exposición al agente	Total	Casos con enfermedad	Incidencia
Expuestos	T_1	C_1	C_1/T_1
No Expuestos	T_2	C_2	C_2/T_2

Luego de haber calculado las tasas de incidencia en los expuestos (C_1/T_1) y en los no expuestos (C_2/T_2), se comparan ambas a través de un cociente para conocer el riesgo relativo RR:

$$RR = \frac{C_1/T_1}{C_2/T_2}$$

De acuerdo a la fórmula, en caso de existir alguna asociación entre la exposición a un agente y la presencia de la enfermedad, se esperaría que el numerador de la fórmula sea mayor que el denominador y que la cifra resultante para el RR sea superior a 1 (uno). Cifras cercanas a 1 suelen traducir ausencia de asociación entre el agente en estudio y el efecto desarrollado.

El siguiente ejemplo muestra el procedimiento para el cálculo de esta medida:

Embriones provenientes de abortos inducidos según ingestión de antipiréticos y analgésicos por la madre en el período perifértil* y desarrollo de anomalías cromosómicas.

Ingestión de antipiréticos y analgésicos	Total de embriones	Embriones con anomalías cromosómicas	Incidencia de anomalías cromosómicas
SI	66	19	19/66 = 0,29
NO	1 184	61	61/1 184 = 0,05

*3 semanas antes y después de la última menstruación.

$$RR = \frac{0,29}{0,05} = 5,8$$

Al observar que el RR es casi igual a seis, puede inferirse que parece haber un riesgo en exceso para los embriones cuyas madres ingieren antipiréticos y analgésicos durante el período perifértil.

El riesgo relativo puede calcularse del modo como acaba de mostrarse, es decir, a partir de la disposición de cifras de casos y población expuesta y luego de haber calculado tasas de incidencia o de mortalidad. Pero también es posible proceder al cálculo disponiendo solamente de las propias tasas; a manera de ejemplo obsérvese el siguiente caso:

Tasas de mortalidad por cáncer pulmonar en dos grupos de personas, fumadores y no fumadores

HABITO DE FUMAR	TASA POR 100 MIL
Presente	126
Ausente	5

$$RR = \frac{126}{5} = 25,2 .$$

Como puede apreciarse, la evidencia a favor de la intensa asociación entre el hábito de fumar y el ulterior desarrollo de cáncer pulmonar está apoyada por el enorme valor resultante en el cálculo del RR.

Además del riesgo relativo se dispone de otra medida que corresponde al riesgo atribuible, como otra modalidad alternativa para comparar dos grupos, uno que ha estado expuesto a un factor supuestamente causal y otro que no lo ha estado. El riesgo atribuible resulta restando a la tasa del grupo expuesto la tasa del grupo no expuesto.

De este modo, mientras el riesgo relativo representa la intensidad con que se presenta el efecto como resultado de la exposición a una supuesta causa, el riesgo atribuible refleja el exceso del efecto producido por la supuesta causa.

Para los ejemplos anteriores e inmediatamente presentados los riesgos atribuibles serán: 0,29-0,05 = 0,24 y 126-5 = 121.

Ejercicio 1

Los siguientes enunciados muestran diseños de tipo prospectivo y otros que no lo son. Identifique a los que considere prospectivos y explique por qué los califica como tales.

	Descripción	Tipo de estudio
a)	Se establece un sistema para la detección de la aparición precoz de cáncer de vejiga en un grupo de personas que trabajó durante al menos cinco años en una industria de colorantes y que actualmente no trabaja en dicha industria.	_____
b)	Se estudia durante 1984 en los registros clínicos del servicio médico de una gran industria de cromatos los diagnósticos de cáncer pulmonar hechos hasta 1983 entre los trabajadores expuestos y no expuestos que ingresaron a dicha industria entre 1960 y 1970.	_____

c) A partir de 1975 comienza a detectarse un aumento en los diagnósticos de neuropatía periférica en población adulta masculina de una localidad minera. Se averiguan los antecedentes laborales de los afectados y las características de los procesos y de los productos en la mina.

d) En todas las pacientes que concurrieron a un consultorio ginecológico durante 1973 se averiguó el antecedente de haber usado dietilestilbestrol durante los 2 años precedentes. Luego se observó por un período de 10 años la incidencia de cáncer vaginal, tanto en el grupo de mujeres que estuvo expuesto a la hormona como en el grupo que no hizo uso de ella.

Ejercicio 2

Proponga 3 ejemplos de "poblaciones" que puedan ser estudiadas prospectivamente, especificando en cada caso cuál agente químico interesa estudiarse y cuáles efectos (enfermedad) se espera encontrar. Además, especifique en cada caso cómo calcularía el riesgo relativo.

Ejercicio 3

Complete la siguiente tabla, calculando los riesgos relativos que resulten de combinar los datos de cada renglón con el inmediato inferior. Interprete cada valor calculado:

INCIDENCIA DE LEUCEMIA EN HIROSHIMA SEGUN DISTANCIA AL EPICENTRO DE LA EXPLOSION

DISTANCIA (km)	TASA DE LEUCEMIA (por cada 100 000 habitantes)	VALORES DEL RIESGO RELATIVO
0 - 1	161,6	
1 - 1,49	49,0	
1,50 - 1,99	5,6	
2,00 - 2,99	1,5	
3 y más	4,2	

Ejercicio 4

1 Un estudio clásico efectuado en médicos británicos obtuvo los resultados que se presentan respecto de mortalidad por cáncer pulmonar y por trombosis coronaria en médicos no fumadores y en médicos grandes fumadores.

2 De acuerdo a los datos que se presentan en la tabla, calcule el riesgo atribuible y el riesgo relativo entre ambos grupos para las 2 afecciones señaladas.

CAUSA DE MUERTE	Tasa anual por 100 mil		Riesgo Atribuible	Riesgo Relativo
	No Fumadores	Grandes Fumadores		
CANCER PULMONAR	7	166		
TROMBOSIS CORONARIA	422	599		

3 Interprete y comente los resultados obtenidos, comparando especialmente los resultados de ambas afecciones.

Ejercicio 5

1 Enunciado: frecuencia de antecedente de ingestión de medicamento sospechoso de ser teratógeno durante el embarazo en madres de niños con y sin una alteración congénita determinada.

2 Presentación de los datos:

GRUPO	ANTECENDENTE DE INGESTION DEL MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
NIÑOS CON LA ALTERACION CONGENITA	43	11	54
NIÑOS SIN LA ALTERACION CONGENITA	8	49	57
TOTAL	51	60	111

3 ¿Cuál es el tipo de diseño aplicado en este estudio?

_____

4 En la búsqueda de asociación entre ingestión del medicamento durante el embarazo y la alteración congénita, ¿cuál sería el diseño metodológicamente opuesto al presentado? Enúncielo.

5 Calcule el riesgo entre ambos grupos usando la medición más adecuada para el tipo de estudio señalado por usted en el punto 3.

6 Calcule el chi cuadrado para las cifras presentadas en el punto 2. ¿Qué comentarios le merece el resultado?

Ejercicio 6

1 Enunciado: frecuencia de neuropatía periférica detectada en trabajadores expuestos y no expuestos en una industria con plomo, después de haber trabajado en ella al menos 5 años.

2 Presentación de los datos:

Antecedente	Neuropatía periférica		Total
	SI	NO	
Expuestos al plomo	22	78	100
No expuestos al plomo	3	97	100
Total	25	175	200

3 ¿Cuál es el tipo de diseño usado en esta investigación?

---

4 Describa lo que sería un diseño con características metodológicamente opuestas.

5 ¿Qué tipo de riesgo puede calcular en este caso y cuál es su resultado?

3 TABLA DE VIDA

En la parte anterior referente a los estudios prospectivos se señalaron algunas de sus grandes ventajas; entre ellas se destacó la de permitir el cálculo directo de la incidencia en los grupos en observación y en consecuencia, la posibilidad de identificar mejor los tipos de relación entre factores de riesgo y la presentación de efectos derivados de la exposición a agentes contaminantes.

Sin embargo, una de sus mayores desventajas consiste en las enormes dificultades que implica controlar a uno o varios grupos, cuyos miembros, durante su seguimiento en el tiempo, pueden desertar del estudio, cambiar de domicilio, fallecer sin que exista conocimiento de este hecho y estar sometidos a varias eventualidades más.

Por otra parte, muchas de las manifestaciones de enfermedad ocasionadas por la exposición a agentes ambientales tienen una incidencia sumamente baja, pueden ser casi imperceptibles en sus inicios y aún pueden ser motivo de controversia entre los estudiosos de los problemas de la contaminación ambiental.

Por lo anteriormente señalado, puede advertirse que la conformación y el seguimiento de un grupo inicial de buen tamaño y que se mantenga completo a lo largo de un período de observación suficientemente amplio, es una tarea costosa y bastante compleja.

Para atenuar estas dificultades, la técnica de la tabla de vida facilita la incorporación de casos para observación aunque el estudio o investigación ya tenga tiem-

po de iniciado y, con ello, permite la disposición de información originada de la experiencia de diversos individuos observados por períodos variables.

3.1 Concepto Persona-Tiempo.- Uno de los principales conceptos utilizados en la técnica de la tabla de vida es el de Persona-Tiempo. Para una mejor comprensión de este término se empleará el siguiente ejemplo:

DEFUNCIONES POR CANCER PULMONAR O PLEURAL EN DIEZ PERSONAS CON ANTECEDENTES DE EXPOSICION SEVERA A POLVO DE ASBESTO POR MAS DE CINCO AÑOS

Persona	Períodos de cinco años				Años de observación
	1961-1965	1966-1970	1971-1975	1976-1980	
1	———	———	——— fallece		12
2	———	———	———	——— fallece	13
3			———	——— vivo	6
4	———	———	———	——— vivo	15
5		———	——— fallece		5
6		———	———	——— vivo	10
7	———	——— fallece			3
8	———	———	———	——— vivo	15
9		———	———	——— fallece	7
10	———	———	———	——— vivo	13

Las diez personas tenían entre 5 y 8 años de exposición severa y se encontraban entre los 30 y 35 años de edad al cumplir dicho período de exposición. Ninguno continuó en contacto con polvo de asbesto luego de su período de exposición.

A partir de los datos del esquema, el cálculo de la

letalidad se realizaría del siguiente modo:

$$\frac{\text{defunciones}}{\text{total expuestos}} \times 100 = \frac{5}{10} \times 100 = 50\%$$

La cifra 50% expresaría que de cada 100 expuestos fallecen 50 por cáncer de pulmón o pleura. Sin embargo, al analizar el esquema, puede advertirse que en el cálculo tuvo tanta influencia la persona 7 quien sólo fue observada por tres años, como la persona 2 que duró 13 años en observación. Como puede apreciarse, la falta de consideración del tiempo que duró en observación cada persona empobrece el análisis de la información contenida y sólo da una idea estática del problema en estudio.

En padecimientos de larga evolución, como suelen ser varios de los derivados de la contaminación ambiental, el momento en que ocurre la muerte o la presentación de alguna manifestación de enfermedad depende en gran medida del tiempo transcurrido desde la exposición al agente contaminante en estudio. Para ejemplificar la influencia de este último factor se calcularán las tasas de letalidad de los períodos 1966-1970 y 1971-1975 en el ejemplo dado:

1966-1970:

$$\frac{1 \text{ defunción}}{9 \text{ expuestos}} \times 100 = 11\%$$

1971-1975:

$$\frac{2 \text{ defunciones}}{9 \text{ expuestos}} \times 100 = 22\%$$

Como se observa, la tasa de letalidad para 1971-1975 aparenta ser dos veces mayor que la del período 1966-1970, pero ese hecho es meramente circunstancial debido a que en 1971-1975 falleció la persona 1, quien ya tenía 12 años de observación.

Como se advierte, el factor tiempo cobra gran importancia en los estudios de enfermedades de larga evolución. En consecuencia, el denominador más conveniente para la tasa de letalidad del estudio recién ejemplificado debiera ser el número de años que fueron observadas todas y cada una de las personas en lugar del total de personas. Por ejemplo, en la ilustración se ve que la persona 1 contribuyó con 12 años-persona, el individuo 2 con 13 años-persona, el individuo 3 con 6 años-persona, etc.

En total, los 10 individuos en estudio contribuyeron con 99 años-persona de observación. Por tanto, una nueva tasa de letalidad que sí considera tanto las características de evolución propias de la enfermedad como la duración de la observación de cada persona, podría construirse de la siguiente forma:

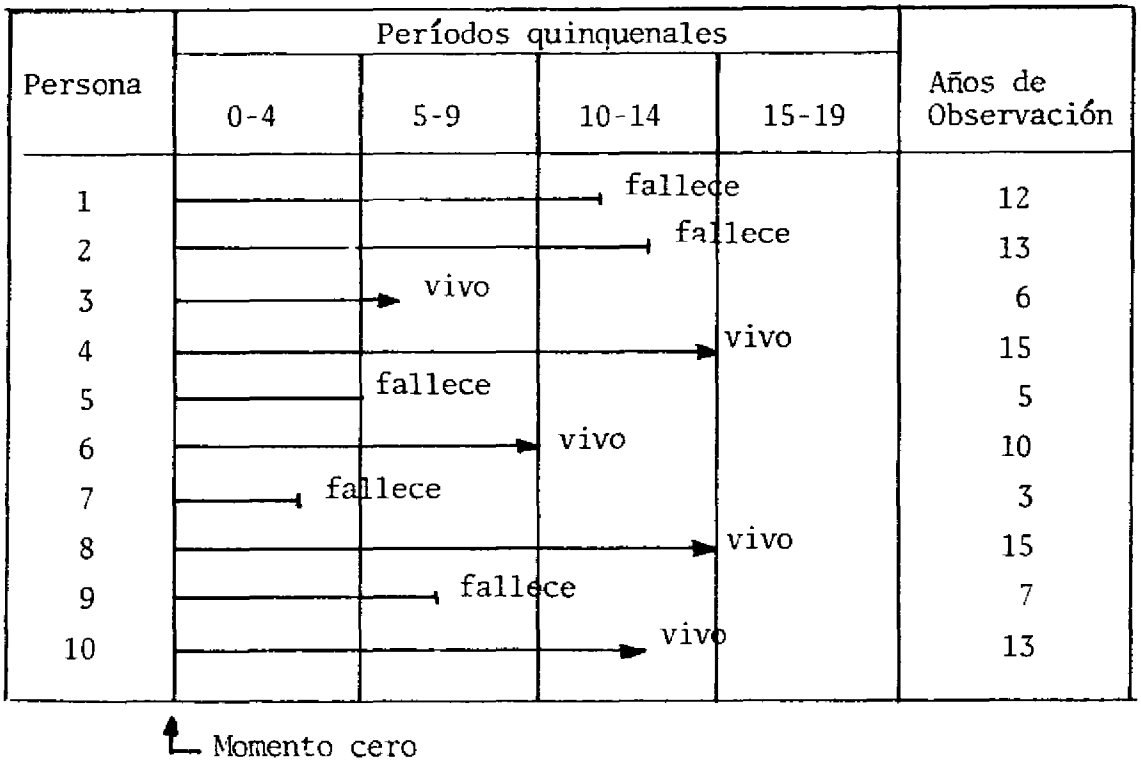
$$\frac{5 \text{ defunciones}}{99 \text{ años-persona}} \times 100 = 5\%$$

Esta nueva tasa de letalidad de 5%, con el nuevo denominador años-persona de observación, expresa que en cada año-persona de observación por cada 100 personas fallecen 5. Esta tasa corregida permite eliminar el error que podría derivarse de la diferente duración de los períodos de observación de cada persona.

3.2 Reemplazo de los períodos calendario por períodos de observación

En los párrafos anteriores se ha señalado que en los estudios de enfermedades de larga duración, interesa más el momento de la evolución en que ocurren las manifestaciones de enfermedad o los fallecimientos, que el año exacto en que dichos acontecimientos se presentan. El análisis de estos acontecimientos se facilita notablemente con la tabla de vida.

Para ilustrar la conveniencia de hacer abstracción del calendario y utilizar en su lugar el tiempo de evolución, se ha reestructurado del modo siguiente el esquema que muestra las defunciones por cáncer pulmonar o pleural de las diez personas en estudio:



El momento de ingreso de cada persona al estudio u observación se denomina momento cero. Por tanto, en la ilustración se ha hecho abstracción de los años calendario y se ha considerado que cada individuo tuvo su propio momento cero de observación o de ingreso a la investigación y que fue siendo observado por períodos sucesivos de cinco años de duración.

El primer período quinquenal de observación que se denomina período 0-4, incluye el año 0, el año 1, el año 2, el año 3 y el año 4; es decir, contiene cinco años*.

La inspección del último esquema permite apreciar que, en los diez individuos observados, las defunciones ocurrieron preferentemente luego de una evolución de más de cinco años (nótese que hubo dos defunciones en el período 5-9 y dos más en el período 10-14).

En el ejemplo que se ha estado siguiendo se ha identificado el tiempo de evolución en que han ocurrido las defunciones, pero igual podría haberse analizado el tiempo en que aparecieron las primeras manifestaciones de enfermedad o en que se presentó algún determinado tipo de complicación.

*Para familiarizarse con la demoninación de año cero, conviene hacer una analogía con la edad que se le consigna a un niño antes de que cumpla su primer año exacto de vida; si el niño tiene nueve, diez u once meses no puede decirse que tiene un año de edad. Si se preguntara la edad en años cumplidos de tal niño tendría que decirse que tiene cero años. De igual manera, los individuos que están aún durante su primer año de observación, tendrán que se clasificados dentro del año cero del estudio.

3.3 Estructura, construcción e interpretación de la tabla de vida

La tabla de vida, en su versión abreviada, permite cuantificar la probabilidad de que un grupo o cohorte de individuos, que se han reunido en sus respectivos momento cero de ingreso al estudio, fallezcan o sobrevivan en cada uno de los períodos de observación.

El momento cero o momento de ingreso al estudio u observación es definido por el investigador en función de sus objetivos. Frecuentemente, ficho momento es definido como aquél en que la persona ha estado en contacto con un agente ambiental o, en ocasiones, luego de cierto tiempo de haberse expuesto a tal agente.

Como quiera que se haya definido el momento de ingreso al estudio o momento cero, la tabla de vida permite inscribir el número de personas que inician cada período, cifra denominada l_x en la columna (2) de la tabla que se muestra en la página siguiente.

A dicha columna (2) se puede restarle los fallecimientos que ocurren a lo largo de dicho período así como las deserciones y pérdidas de casos durante el mismo período. A las defunciones ocurridas durante el período se les denomina d_x, a las deserciones o pérdidas de casos w_x. Una y otra se muestran en las columnas (3) y (4) de la tabla.

Como puede observarse, cada sucesivo valor l_x resulta de haber restado a la l_x anterior su respectiva d_x

COMPONENTES DE LA TABLA DE VIDA, DESARROLLO DE UN EJEMPLO

(1) PERIODO DE OBSERVACION (períodos anuales)	(2) PERSONAS QUE INICIARON EL PERIODO DE OBSERVACION	(3) DEFUNCIONES DURANTE EL PERIODO	(4) DESERTORES Y PERDIDOS DURANTE EL PERIODO	(5) PERSONAS EXPUESTAS AL RIESGO DE MORIR DURANTE EL PERIODO $(2) - \frac{(4)}{2}$	(6) PROBABILIDAD DE MORIR DURANTE EL PERIODO (3)/(5)	(7) PROBABILIDAD DE SOBREVIVIR DURANTE EL PERIODO uno menos (6)
x	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x
0	84	9	4	82	0,11	0,89
1	71	8	2	70	0,11	0,89
2	61	13	0	61	0,21	0,79
3	48	7	2	47	0,15	0,85
4	39	5	4	37	0,14	0,86

y su correspondiente w_x. Por ejemplo, para la obtención de la l_x del período 1 se restó a la l_x del período cero tanto su d_x como su w_x, es decir, 9 y 4 respectivamente. Por tanto 84-9=75 y luego 75-4=71, cifra que resulta ser la l_x del siguiente período, como se muestra en la tabla.

La columna (5), denominada l'_x, muestra a las personas efectivamente expuestas al riesgo de morir en cada período. Como se aprecia, esta columna resulta de restarle al número de personas que inician el período la mitad de los desertores y casos perdidos. Esta convención se hace ante la suposición de que tanto los desertores como los casos perdidos deben haber sido observados al menos la mitad del período. Así pues, la cifra l'_x del período cero resulta de haberle restado a su respectiva l_x la mitad de su correspondiente w_x; en otra forma: a 84 se le restó la mitad de 4 y resultó 84-2=82.

Al disponer de las l'_x de cada período se puede realizar la operación indicada en la columna (6) y que se denomina q_x: es decir, se pueden dividir el número de fallecidos entre la cantidad de personas efectivamente expuestas al riesgo de morir.

Precisamente esta columna (6) representa una cuantificación de la probabilidad de morir durante cada uno de los períodos de observación. Por ejemplo, la más alta q_x pertenece al período 2, ya que vale 0,21 y resultó de haber dividido las 13 defunciones de dicho período entre los 61 expuestos a tal riesgo. La cifra

0,21 expresa que cada persona que transcurrió el período 2 tuvo un riesgo de morir de 0,21; en otras palabras, por cada 100 personas que transcurran por el período 2, probablemente fallezcan 21.

Puede apreciarse en este ejemplo que el riesgo de morir, evaluado a través de la inspección de la columna (6), q_x, aumenta en el período 2, pero disminuye para quien llega al período 3 y al período 4.

La columna (7), denominada p_x, representa un complemento de la (6) y se refiere a la probabilidad de sobrevivir en cada período en estudio. Los valores p_x se calculan restando a uno el valor de su correspondiente q_x; por ejemplo, la más baja probabilidad de sobrevivir a lo largo de un período se presenta en el período 2 y equivale a 0,79 ya que 1-0,21=0,79. Como se nota, las más altas p_x corresponden a los períodos 0 y 1; es decir, las más altas probabilidades de resultar vivo al cabo de algún período se encuentran en los períodos 0 y 1.

En ocasiones no interesa tanto la cuantificación de la probabilidad de morir o de sobrevivir en algún período, sino la probabilidad de tener las primeras manifestaciones de enfermedad derivadas de la exposición a agentes ambientales. En esos casos, el número de defunciones se sustituyen por el número de personas que, en el estudio, tuvieron sus primeras manifestaciones de enfermedad en cada período.

Ejercicio 7

Con los siguientes datos, elabore un esquema en el que todos los casos tengan un mismo momento cero de ingreso al estudio. Señale con # el momento de aparición de las primeras manifestaciones, con + el fallecimiento y con el momento en que se observó viva por última vez a la persona

Describa e interprete los hallazgos en el esquema que haya elaborado.

PERSONA	INGRESO AL ESTUDIO	INICIO DE LAS MANIFESTACIONES	DEFUNCION	ULTIMA VEZ QUE SE VIO CON VIDA
1	1977	1978		1981
2	1978	1980	1981	
3	1979	1980	1981	
4	1978	1979	1980	
5	1977	1978	1981	
6	1979	1981		1981
7	1977	1979		1980
8	1979	1981		1981
9	1978	1980	1981	
10	1977	1978		1980

NOTA: en los ejemplos expuestos en la tabla no se señalan con exactitud en cuál momento del año ocurren tanto el hecho de ingresar al estudio como el de la defunción o el del momento en que se vió por última vez con vida. Cada uno de estos eventos pudo haber sucedido en cualquier mes del año señalado para cada caso. Ante la falta de este antecedente que impide calcular exactamente los tiempos de observación para cada persona, en una situación como la presentada en esta ocasión se trabajará con el año como la menor unidad de tiempo de observación y se deberá asumir igualmente para todos ellos que el evento (ingreso, defunción, etc.) ocurre justo a mediados del año señalado. Así por ejemplo, la persona 2 que ingresó al estudio en 1978 y falleció en 1981, pudo ser observada entonces durante 3 años (segunda mitad de 1978, el 1979, el 1980 y primera mitad de 1981).

Ejercicio 8

Para los siguientes datos, realice los cálculos que se le indican precisamente en el siguiente orden:

1° Complete la columna l_x
2° Calcule los valores de la columna l'_x
3° Calcule las probabilidades q_x
4° Calcule las probabilidades p_x

Una vez completados todos los cálculos, analice los valores obtenidos, comente los resultados y proponga al menos dos problemas de salud derivados de la exposición a agentes contaminantes que tengan un comportamiento similar al de los resultados y proponga al menos tres problemas de evaluación epidemiológica de riesgos ambientales susceptibles de estudio con la técnica de tabla de vida.

x	l_x	d_x	w_x	l'_x	q_x	p_x
0-4	174	16	6			
5-9		19	4			
10-14	129	24	3			
15-19		34	2			

NOTA: considere a su libre albedrío a los valores d_x ya como defunciones, aparición de primeras manifestaciones clínicas o de laboratorio, presentación de complicaciones iniciales en el curso de un padecimiento o como internamientos hospitalarios para atención de la enfermedad.

ALGUNOS ASPECTOS COMPARATIVOS, VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ESTUDIOS RETROSPECTIVOS, PROSPECTIVOS Y TRANSVERSALES

TIPO DE ESTUDIO	RETROSPECTIVO	PROSPECTIVO	TRANSVERSAL
Nombre Alternativo	- casos y controles	- cohortes (expuestos y no expuestos)	- encuestas - de prevalencia
Características	- estudio en el tiempo hacia atrás - se investiga hacia atrás la presencia o ausencia del factor sospechoso - es frecuentemente usado	- estudio en el tiempo hacia adelante - el punto de partida hacia el futuro es la exposición al factor en estudio	- estudio en el momento - es la práctica más conocida
Ventajas	- sencillos - relativamente fáciles y rápidos - menos costosos - generan nuevas hipótesis de trabajo - posibilidad alternativa de estimar el riesgo relativo a través del cálculo de "razón de productos cruzados" (RPC) - adecuados para enfermedades de baja incidencia	- información sobre incidencia - permiten calcular el riesgo relativo (RR) de un modo más exacto - permiten calcular el riesgo atribuible (RA) - se conocen con exactitud las poblaciones expuestas y no expuestas - los individuos son observados con criterios diagnósticos uniformes - más fácil eliminar sesgos - permiten descubrir otras asociaciones	- sencillos - rápidos - relativamente económicos - permiten conocer prevalencias asociadas a los agentes sospechosos
	- aplicación muy limitada del cálculo del RR, sobre base de incidencia; sólo se estima	- sus resultados son a largo plazo	- no cuantifica el riesgo de desarrollar la enfermedad

Desventajas	- no se puede calcular riesgo atribuible - poco útil cuando la frecuencia de exposición al agente causal estudiado es muy baja o éste es poco identificable - La representatividad es relativa, según la enfermedad, limitando la extrapolación de los resultados - dificultades para identificar los grupos controles - riesgos de sesgos o distorsión por parte del investigador al interrogar retrospectivamente (error del observador) - se basan en la memoria del caso y del control, siendo mayor la desventaja en procesos crónicos (error por recuerdo)	- de desarrollo complejo - alto costo - sólo sirven para enfermedades relativamente frecuentes, no sirven para investigar afecciones de baja prevalencia - se necesitan muestras relativamente grandes - riesgo de sesgo o distorsión premeditados del observado - eventuales cambios en el equipo investigador - pérdida o deserción de los miembros de las cohortes	- carece de la secuencia temporal del fenómeno en estudio - es epidemiológicamente limitado al determinar asociaciones causa-efecto - puede inducir fácilmente a asociaciones o interpretaciones falsas o fortuitas
Indicaciones precisas	- necesidad de averiguar simultáneamente la asociación significativa entre enfermedad y exposición a varios agentes, cuando no se tiene una hipótesis concreta - casos escasos de una enfermedad pero fácilmente localizables - recursos limitados para investigar	- necesidad de conocer esencialmente la incidencia - disponibilidad holgada de recursos	- dadas sus limitaciones, usualmente se usan con carácter exploratorio previo al uso de los diseños retrospectivos o prospectivos - se prestan para explorar grandes poblaciones

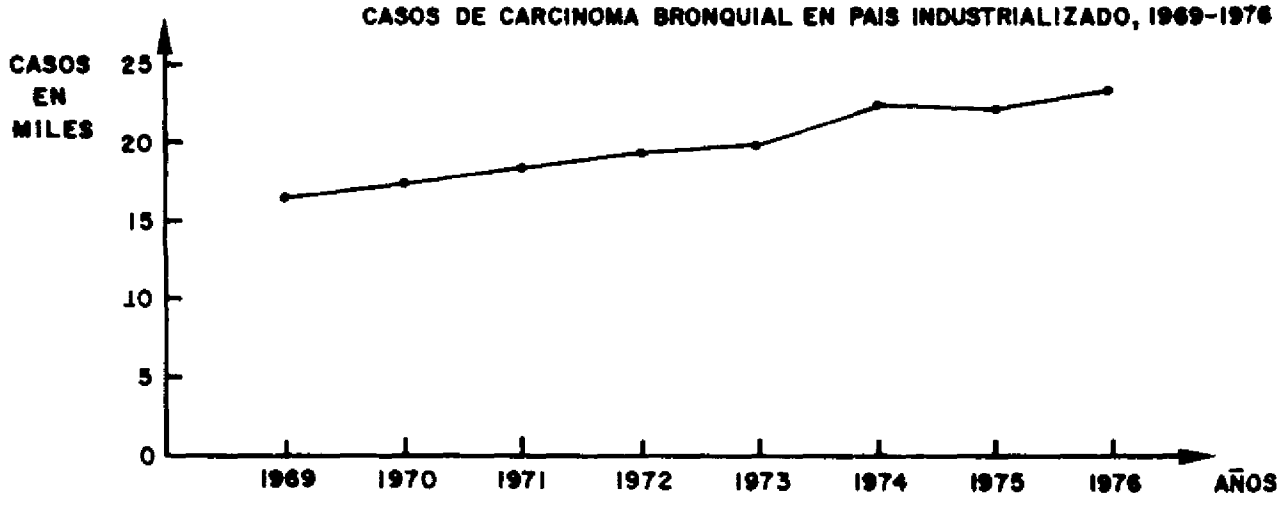
APENDICE ESTADISTICO

Series cronológicas

El análisis de los datos a lo largo del tiempo resulta de particular utilidad en los estudios epidemiológicos cuando se desea identificar alguna relación entre problemas de salud derivados de la contaminación ambiental y la existencia de agentes contaminantes en el medio. Para el análisis de datos provenientes de poblaciones expuestas a contaminación a lo largo de amplios períodos, los conceptos a ilustrar son los siguientes: tendencia secular y variación estacional.

1 TENDENCIA SECULAR

La tendencia secular señala la dirección del movimiento de una serie de valores numéricos, tales como número de casos, defunciones o tasas, sobre un período más o menos largo, usualmente cinco o más años. La siguiente gráfica muestra la tendencia secular ascendente del número de casos de carcinoma bronquial en un país industrializado durante un lapso de ocho años.



Como puede observarse en la ilustración, durante el período estudiado el número de casos de carcinoma bronquial se mantuvo en ascenso constante con un incremento acelerado del año 1973 hacia el año 1974.

Dentro de una tendencia secular, a tales movimientos bruscos (como el del año 1974 de la gráfica) se les denomina movimientos irregulares o erráticos. Si bien estos movimientos pueden reflejar un aumento o una disminución real del número de casos, es conveniente vigilar la posibilidad de que hayan existido factores que artificialmente pudieran haber modificado la línea que ilustra la tendencia secular. En el ejemplo presentado ocurrió que las autoridades sanitarias del país en cuestión realizaron a fines de 1973 una intensa campaña de difusión sobre la importancia del carcinoma bronquial como problema nacional de salud pública; probablemente ese hecho influyó para que se incrementaran las notificaciones de casos de enfermedad.

Procedimientos numéricos para el análisis de una tendencia secular:

Si bien la inspección visual de un gráfico ilustrativo de una tendencia secular es de utilidad, el análisis de dicha tendencia se mejora cuando se aplica algún procedimiento cuantitativo para su estudio.

Uno de los más sencillos procedimientos consiste en otorgar a un número de la serie de datos el valor de 100% y en calcular el porcentaje a que equivalen los demás números con respecto al que se usó como base de comparación. Este procedimiento, denominado número índice, se ilustra

con los mismos datos empleados para construir el gráfico anterior y se muestra a continuación

CASOS DE CARCINOMA BRONQUIAL
EN UN PAIS INDUSTRIALIZADO

1969 - 1976

AÑO	CASOS
1969	16 520
1970	17 344
1971	18 121
1972	19 043
1973	19 992
1974	22 458
1975	22 311
1976	23 219

Otorgando al número de casos del año 1969 el calificativo de número índice, éste tomaría el valor de 100% y cualquier otro número de casos de otro año tomaría un valor proporcional con respecto al número índice. Por ejemplo, los casos del año 1972 equivalen al 115% del número índice (1969) de acuerdo a la siguiente operación:

$$\frac{\text{casos de 1972}}{\text{casos de 1969}} \times 100 = \frac{19\ 043}{16\ 520} \times 100 = 115\%$$

Asimismo, los casos del año final de esta serie, 1976, equivalen al 141% del número índice (1969) de acuerdo a la siguiente operación:

$$\frac{\text{casos de 1976}}{\text{casos de 1969}} \times 100 = \frac{23\ 219}{16\ 520} \times 100 = 141\%$$

Operaciones similares suelen realizarse para comparar los casos de diversos años con el número índice, en este caso el de 1969.

Si bien es posible considerar a los casos de cualquier año que se desee como número índice, es conveniente que el número seleccionado no esté constituido por una cifra representativa de un movimiento irregular o errático. Obsérvese lo que ocurriría si se tomara como número índice los casos del año 1974 y se compararan 1975 y 1976 con el primero:

$$\frac{\text{casos de 1975}}{\text{casos de 1974}} \times 100 = \frac{22\ 311}{22\ 458} \times 100 = 99\%$$

$$\frac{\text{casos de 1976}}{\text{casos de 1974}} \times 100 = \frac{23\ 219}{22\ 458} \times 100 = 103\%$$

El análisis cuantitativo efectuado tomando los casos de 1974 como número índice, traduciría una aparente disminución o mantenimiento en la tendencia secular de los casos de carcinoma bronquial, cosa que se desmiente al inspeccionar el gráfico o al tomar cualquier otro año que no representa un movimiento irregular.

Ejercicio 9

Con los siguientes datos, elabore un gráfico y calcule el valor porcentual de los años 1976 y 1977 usando como número índice la tasa de 1971. Repita el procedimiento usando como número índice la tasa de 1975.

TASAS ANUALES DE INCIDENCIA DE CALCIFICACIONES PLEURALES EN UNA POBLACION ALEDAÑA A UNA INDUSTRIA DE ASBESTO 1971 - 1977

AÑO	TASA POR MIL
1971	12,4
1972	14,2
1973	15,7
1974	19,2
1975	10,9
1976	17,6
1977	14,4

2 VARIACION ESTACIONAL

Algunos problemas de salud derivados de la contaminación ambiental pueden presentar movimientos en los valores referentes al número de afectados, que tienen un ritmo o periodicidad dada. Tal puede ser el caso de la periodicidad anual de algunas manifestaciones de enfermedad sospechosas de estar asociadas al empleo estacional de plaguicidas en la agricultura.

En muchas regiones es común que las cosechas tengan cierta periodicidad al interior de cada año y que el empleo

de plaguicidas o fertilizantes adopte esa misma periodicidad. En estos casos el estudio del número de afectados y la búsqueda de relaciones entre el uso de sustancias tóxicas y la presencia de manifestaciones en diverso número de personas, se facilita mediante el empleo de la técnica que enseguida se ilustrará.

Primer paso: averiguar el número de casos que se han presentado en cada mes de los últimos cinco a siete años anteriores. Si se posee tal información, será posible tener una disposición de datos similar a la mostrada en la tabla siguiente (ejemplo hipotético):

CONSULTAS MENSUALES POR MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS
REGION AGRICOLA 1974-1980

AÑO	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	TOTAL DEL AÑO
1974	7	4	5	7	6	9	10	9	4	8	6	3	73
1975	5	3	2	1	5	5	6	6	12	6	2	6	59
1976	3	8	5	5	8	12	21	20	17	5	4	11	119
1977	11	12	9	7	20	14	19	18	19	11	5	4	152
1978	16	19	13	15	29	26	11	10	20	7	10	9	182
1979	7	5	4	12	10	12	10	8	17	18	14	6	122
1980	5	10	17	10	7	18	8	7	9	12	6	3	116

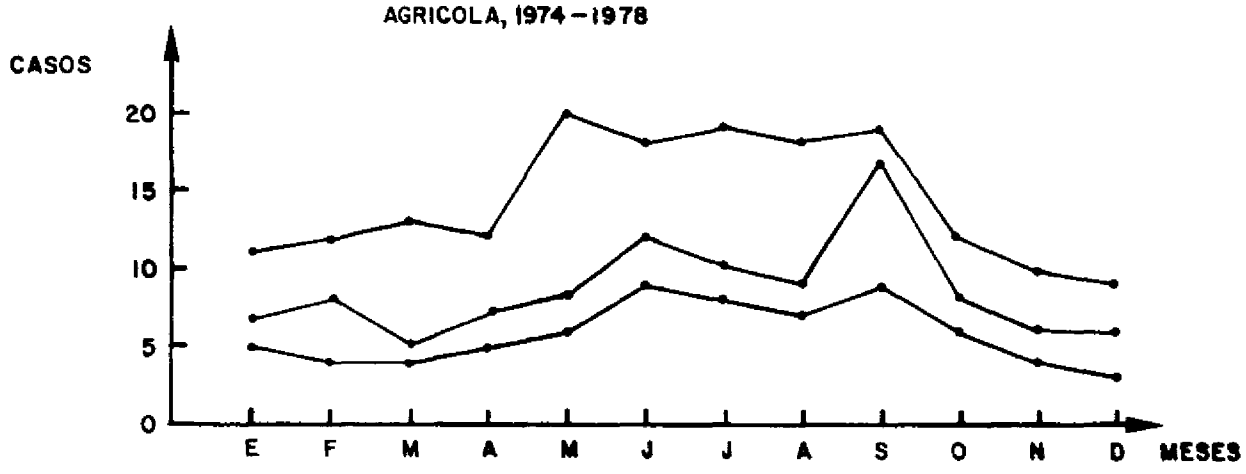
Segundo paso: para cada una de las columnas que representan los meses del año, ordenar los valores del menor al mayor sin importar el año al que corresponden y por inspección, determinar el primero, segundo y tercer cuartiles. Esta disposición se muestra en la siguiente tabla:

CONSULTAS MENSUALES POR MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS ORDENADAS DE MENOR A MAYOR. REGION AGRICOLA, 1974-1980

CONSULTAS MENSUALES ORDENADAS												
E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	
3	3	2	1	5	5	6	6	4	5	2	3	
5	4	4	5	6	9	8	7	9	6	4	3	← PRIMER CUARTIL
5	5	5	7	7	12	10	8	12	7	5	4	
7	8	5	7	8	12	10	9	17	8	6	6	← SEGUNDO CUARTIL
7	10	9	10	10	14	11	10	17	11	6	6	
11	12	13	12	20	18	19	18	19	12	10	9	← TERCER CUARTIL
16	19	17	15	29	26	21	20	20	18	14	11	

Tercer paso: elaborar un gráfico que muestre los valores del primero, segundo y tercer cuartil para los meses del año.

VALORES DE LOS CUARTILES PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO PARA SERIES MENSUALES DE CASOS DE MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS. REGION AGRICOLA, 1974 – 1978



Cuarto paso: inspeccionar el gráfico y verificar la existencia de alguna relación entre la aparición de casos y la presencia del factor presuntamente responsable en las mismas épocas del año o en períodos antecedentes.

En el caso del gráfico mostrado, puede apreciarse que en los siete años analizados se encontraron aumentos en el número de casos para el período comprendido entre mayo y septiembre. Si esto coincidiera con que en ese mismo período se han aplicado plaguicidas durante los siete años estudiados, las suposiciones sobre la asociación estudiada se convertirían en serias sospechas.

Ejercicio 10

Para los siguientes datos, aplique el procedimiento de cuatro pasos para el análisis de la variación estacional.

Los datos artificialmente construidos, corresponden a casos de manifestaciones neurológicas en trabajadores agrícolas dedicados a la cosecha de otoño-invierno de manzana y algodón en el hemisferio norte.

CASOS MENSUALES DE NEUROPATOLOGIA
1972 - 1978

AÑO	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1972	10	12	11	7	6	7	2	1	0	3	8	11
1973	9	11	10	4	3	6	4	3	2	4	9	11
1974	14	13	13	5	5	4	8	4	3	4	13	19
1975	16	15	12	6	4	2	6	7	2	6	12	24
1976	15	17	16	9	11	3	2	5	4	4	7	18
1977	14	17	15	11	10	8	4	5	6	7	8	10
1978	17	19	18	10	9	9	7	4	5	8	9	9

BIBLIOGRAFIA*

EPIDEMIOLOGIA

1 Lilienfeld, M.A., Lilienfeld, E.D. Fundamentos de epidemiología. México: Fondo Educativo Interamericano, 1983.

2 Colimon, K.M. Fundamentos de epidemiología. Medellín: Universidad de Antioquía, 1975.

3 Fox, J.P., Hall, C.E., Elveback, L.R.: Epidemiología, el hombre y la enfermedad. México: La Prensa Médica Mex.,1975.

4 Mac Mahon, B., Pugh, T.: Principios y métodos de epidemiología. México: La Prensa Médica Mexicana, 1975.

5 Mausner, J.S., Bahn, A.K. Epidemiología. México: Interamericana, 1977.

6 Mazzafero, V., Saubert, L. Epidemiología, Buenos Aires: El Ateneo, 1976.

7 Guerrero, V.R., González, C., Medina, L.E.: Epidemiología. México: Fondo Educativo Interamericano, 1981.

8 Morris, J.N.: Uses of epidemiology. London: Churchill Livingstone, 1975.

9 White, K.L., Henderson, M.M.: Epidemiology as a fundamental science. New York: Oxford University Press, 1976.

*la bibliografía expuesta es general y está referida para los 5 capítulos de Epidemiología.

10 Epidemiologic Reviews. Baltimore; London: Johns Hopkins University Press, 1979, 1982.

11 Le Riche, W., Milner, J. Epidemiology as medical ecology. Edimburg: Churchill Livingstone, 1971.

12 Métodos epidemiológicos en el estudio de las enfermedades crónicas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1966. (Informes Técnicos; 365).

13 International Programme on Chemical Safety. Guidelines on Studies in environmental epidemiology. Publ. under the joint sponsorship of the United Nations Environmental Programme, The International Labour Organization and the World Health Organization. Geneva. WHO, 1983. (Environmental Health Criteria); 27.

ESTADISTICA

1 Camel Vargas, F.: Estadísticas médicas y de salud pública. Mérida, (VE): U. de los Andes, 1979.

2 Daniel W., Wayne,: Bioestadística. Limusa: México, 1981.

3 Hill, A.B.: Estadística médica. 4a. ed. Buenos Aires: Ateneo, 1980.

4 Lewis, Alvin.: Bioestadística. México: C.E.C.S.A., 1974.