

1. Tipos de estudios y principales índices epidemiológicos y de gestión hospitalaria

1.1 Introducción

El punto de partida de cualquier estudio sanitario es la determinación del objetivo que se desea estudiar. A partir de él se determinarán el tipo de diseño (transversal, cohortes, casos y controles, etc.), la clase de evaluación (clínica, epidemiológica, financiera, o económica), el tamaño de la muestra (en función del error que se esté dispuesto a asumir), el modo de selección de los individuos, la prueba estadística o índice a aplicar, el modo de presentación de las conclusiones, etc.

Este primer tema abarca los primeros niveles de cualquier tipo de estudio sanitario. Está estructurado del siguiente modo. En la primera parte se estudian los principales tipos de estudios y evaluaciones en el campo de la sanidad. En la segunda se analizan los índices epidemiológicos y de gestión más utilizados exponiéndose las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos.

1.2 Objetivos del estudio sanitario

Como se ha indicado en la introducción es el punto de partida de todo estudio. Cualquier investigación tiene que partir y tener bien definido el objetivo que persigue. A partir de esta definición se planificará el tipo de diseño, la clase de evaluación, las pruebas estadísticas que se aplicarán, o la forma en que se presentarán las conclusiones. Como ejemplo de objetivos sanitarios se pueden citar:

- a) Análisis de la efectividad de un centro sanitario o una unidad clínica:** éste sería un tipo de objetivo donde el gestor o equipo médico desea conocer la marcha de su unidad, ya sea para compararla con otra o consigo misma. Para este tipo de objetivos se suelen usar tanto variables cuantitativas como cualitativas. La efectividad puede ser medida tanto desde el punto de vista de la gestión (ahorro de costes, nivel de reduc-

ción de estancias, etc.) como desde el punto de vista médico (porcentaje de altas por curación, nivel de infección hospitalaria, mejora en la calidad de vida del paciente, etc.).

- b) **Medición del efecto de nuevas medidas terapéuticas y el impacto de las acciones sociosanitarias utilizadas en la población:** en este ámbito, las herramientas son variadas como la utilización de ensayos clínicos para medir la eficacia de los fármacos, estudios sobre la incidencia en la población de determinadas campañas, etc.
- c) **Identificación de grupos vulnerables a la enfermedad y síndromes de nueva aparición:** el análisis epidemiológico de los fenómenos relacionados con la salud permite la identificación de subgrupos de población especialmente vulnerables al desarrollo de una enfermedad concreta en función de marcadores biológicos, genéticos, sociales, etc.
- d) **Estudio de los factores causales de una enfermedad y promotores de la salud:** a través del estudio se intenta observar los factores pronósticos de una enfermedad, la identificación de agentes causales de la misma (genéticos, ambientales, etc.).
- e) **Descripción de la historia natural y las repercusiones socioeconómicas de una enfermedad:** el análisis de una serie de casos permite describir el cuadro clínico de aquellos enfermos que han llegado a ser diagnosticados por el dispositivo asistencial. La búsqueda y el seguimiento de estos pacientes permite descubrir la historia natural de una enfermedad, y sus repercusiones sobre el sistema sanitario. Existen multitud de ejemplos, como la evolución del caso del SIDA, los distintos tipos de cáncer, hepatitis, etc.

Esta lista no pretende ser exhaustiva pero es un ejemplo de posibles objetivos. En cualquier caso, se debe recordar la importancia de que el objetivo sea claro y esté bien definido.

1.3 Tipos de evaluación sanitaria

En la mayoría de los estudios sanitarios el investigador trata de investigar y analizar un problema.

Los métodos de evaluación se convierten en la herramienta que permiten deducir el grado de eficacia, eficiencia o efectividad de una determinada terapia, tipo de organización sanitaria o tecnología médicas.

Dentro del campo sanitario es habitual, el empleo de al menos cuatro clases de evaluaciones: la clínica, la epidemiológica, la financiera, y la económica.

1.- La evaluación clínica mide la reacción de un individuo ante un programa sanitario, o ante la aplicación de un fármaco o una tecnología médica. En la evaluación clínica se considera al paciente de forma aislada y sin influencia externa relevante respecto de su medio o hábitat.

2.- La evaluación epidemiológica: mide la reacción de los individuos ante un curso de acción sanitaria en tanto que miembros de un grupo social influenciado por el entorno y las condiciones de éste.

3.- La evaluación financiera: valora los cursos de acción sanitaria desde la óptica de la calidad y cantidad de los recursos o medios financieros empleados. En ella se hace necesario la anotación y registro contable de las operaciones derivadas de la acción.

4.- La evaluación económica: compara todos los recursos o activos empleados en la aplicación de los cursos de acción sanitaria, respecto de todas las consecuencias que de su empleo se derivan, al objeto de mejorar el proceso de toma de decisiones en relación con la ejecución de los mismos. Se trata por lo tanto de un proceso analítico que trata de establecer criterios que puedan resultar útiles para la elección racional entre las diferentes alternativas u opciones de aplicación de los escasos recursos sanitarios disponibles.

1.4 Tipos de estudios

Los estudios se pueden clasificar de distintas formas en función de la característica objeto de interés que se utilice como criterio de clasificación:

a) En función del tipo de análisis: descriptivos o analíticos:

Los descriptivos se limitan a observar y describir la estancia media, la prevalencia de una enfermedad, la frecuencia de la enfermedad con relación a los factores potencialmente asociados con el proceso salud/enfermedad, tales como factores personales (edad, sexo, estado civil, etc.), geográficos (movimientos migratorios, clima, cultura, etc.), ambientales, socioculturales, etc. Por ejemplo, un estudio que nos permitiese conocer la distribución del SIDA por grupos de edades en España, o otro que nos indicase qué tipo de Hospital tiene un coste por paciente más elevado, etc. Este tipo de estudios sirven de base para la generación de hipótesis sobre relaciones causa-efecto entre exposiciones y enfermedades concretas.

Los estudios analíticos son estudios que intentan ir más allá que la mera descripción. Basándose en lo hallado en los estudios de tipo descriptivo intentan analizar las causas, correlaciones, y asociaciones. Intentan explicar las razones por las que un hospital tiene una lista de espera más grande que otro, la relación que existe entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, etc.

b) En función del momento del tiempo en el que se registran las observaciones: transversales y longitudinales.

Los estudios transversales son aquellos que realizan todas sus observaciones en un momento único y común del tiempo. Tal espacio temporal debería ser lo más breve posible, aunque su duración depende fundamentalmente del tamaño de la muestra y de los recursos disponibles para registrar la información. Por ejemplo, una encuesta a nivel nacional sobre consumo de drogas fue realizada por el Centro de Investigaciones Sociológicas en 5 días. Lo que intentan es realizar una fotografía de la situación en ese momento del tiempo.

En contraposición, los estudios longitudinales realizan observaciones de diferentes espacios temporales, aunque en ocasiones toda la información se registre o se recoja en una única ocasión, es decir, en el mismo momento del tiempo. Por ejemplo, se puede obtener información sobre niveles de exposición a distintos factores de riesgo para la enfermedad a través de registros realizados en el pasado con otros fines o recurriendo a la memoria del sujeto investigado. Un ejemplo de estudio longitudinal sería el estudio de la evolución del SIDA a lo largo del tiempo en diferentes pacientes, o de la estancia media en un Hospital en los últimos diez años.

c) En función de la secuencia temporal del suceso de interés respecto de la posición del investigador al inicio del estudio: prospectivos y retrospectivos.

La distinción entre estudios de tipo prospectivo y retrospectivo sólo tiene sentido en los estudios longitudinales. Tomando como referencia la posición temporal del investigador al planificar un proyecto de investigación e iniciar la recogida de las observaciones, se dice que un estudio es de tipo prospectivo cuando todavía no se han producido los eventos de interés (por ejemplo, la enfermedad o la muerte). Es por ello un análisis hacia el futuro, que intenta predecir.

Por el contrario, cuando al iniciar la investigación ya se ha producido el suceso de interés, se trataría de un diseño retrospectivo. El estudio retrospectivo intentaría analizar las causas del hecho. Por ejemplo, analizar las causas de

fallecimiento de un enfermo por parte de un patólogo, intentar explicar porque se ha producido una epidemia, etc..

d) En función de la intervención del investigador- observacionales y experimentales.

En los estudios observacionales el investigador es un espectador que se limita a observar los fenómenos tal y como han sucedido en la naturaleza para después tratar de encontrar una explicación lógica a esos fenómenos a través del análisis de sus observaciones.

Por el contrario, en los estudios experimentales, el investigador se convierte en una parte activa clave en el desarrollo del estudio, ya que es el encargado de asignar la intervención que recibe cada participante del experimento.

e) En función de la unidad de análisis del estudio: individuales y ecológicos

En contraposición con los estudios que utilizan al individuo como unidad de análisis, los estudios ecológicos usan como unidad de análisis grupos de individuos tales como escuelas, familias, etc. Aunque presentan la ventaja de ser mucho menos costosos que los estudios de carácter individual, sus resultados deben valorarse con mucha cautela, ya que pueden verse afectados por un tipo de sesgo denominado falacia ecológica. Por tanto, en lo que se refiere a la investigación etiológica, los estudios ecológicos sólo son útiles para la generación de hipótesis que deberán ser confirmadas posteriormente por estudios a escala individual.

Por el contrario, en los estudios individuales el investigador se centra en el individuo en si mismo, y es a éste al que analiza.

Vamos a continuación a realizar un análisis de los estudios principales de un modo más particularizado:

1.4.1 Estudios transversales

Los estudios transversales permiten conocer la frecuencia de la enfermedad y los factores potencialmente asociados a la misma de una población, o de una muestra de la misma, en un momento dado del tiempo.. Es decir, que todas las observaciones se realizan en una única ocasión y en un período lo más estrecho posible, excluyendo tanto la recogida de información sobre la historia pasada de los individuos como cualquier tipo de proyección hacia el futuro. Es por ello como una fotografía de lo que está sucediendo en el momento.

Pueden ser descriptivos o analíticos. A un nivel descriptivo proporcionan información sobre la distribución de la frecuencia de la enfermedad y de factores relacionados con el estado de salud en distintas poblaciones. Tratan simplemente de describir la situación.

A un nivel analítico proporcionan información acerca de la presencia y la fuerza de asociaciones entre variables, permitiendo contrastar las hipótesis acerca de tales asociaciones. Aunque permiten evaluar la existencia de asociaciones estadísticamente significativas, los estudios transversales no permiten establecer la secuencia temporal entre factor de riesgo y enfermedad, por lo que la confirmación final de estas hipótesis debe ser realizada con otro tipo de estudio.

Este tipo de estudios están representados, fundamentalmente, por las encuestas de prevalencia, diseñadas con el objetivo primordial de conocer la frecuencia de la enfermedad en diferentes poblaciones. Esta información resulta indispensable para evaluar las necesidades de salud de una población, por lo que estos estudios son una herramienta imprescindible para los planificadores de la salud, permitiendo desarrollar programas de salud y distribuir los recursos siempre escasos en función de las necesidades de salud de la población. Asimismo sirven posteriormente para generar hipótesis sobre asociaciones causales.

La ejecución de un estudio de este tipo requiere con frecuencia la obtención de una muestra de la población, bien por falta de recursos para estudiar la población completa, bien por una cuestión de eficiencia. Tal muestra debe de ser representativa de la población objeto del estudio, para lo cual es imprescindible el uso de métodos de muestreo de carácter probabilístico¹.

1.4.2 Estudios ecológicos

Los estudios ecológicos se caracterizan porque la unidad de análisis no es el individuo, sino un grupo determinado.

Cualquier sistema de información sanitaria de base poblacional puede ser aprovechado para realizar estudios ecológicos, desde las estadísticas de mortalidad hasta los registros de enfermedades concretas, encuestas generales, etc.

Este diseño presenta, por tanto, las ventajas de combinar un coste reducido con la posibilidad de acceder de forma rápida a un gran volumen de informa-

¹ Ver temas posteriores.

ción, lo que lo convierte en el método ideal para la generación de hipótesis de investigación.

Hay dos tipos principales de estudios ecológicos. Por un lado, los estudios ecológicos de grupo múltiple (que son transversales) recogen información, en un único momento del tiempo, sobre la tasa del evento de interés (la enfermedad, por ejemplo) y sobre la frecuencia de los factores potencialmente asociados con tal evento. De esta forma, permiten detectar la presencia de patrones espaciales de la enfermedad y analizar posibles correlaciones exposición-enfermedad entre países, regiones o cualquier otra división geográfica sobre la que se disponga de información desagregada acerca de las variables de interés. Por ejemplo, Jesús Vioque estudió, en 1995, la distribución de la mortalidad por cáncer de cérvix en España, encontrando un patrón geográfico característico con un predominio de la mortalidad en las zonas insulares y del litoral. Además, encontró una correlación ecológica clara entre la mortalidad por cáncer de cérvix y la tasa de analfabetismo.

Por otro lado, los estudios ecológicos de tendencia temporal (que son longitudinales) recogen el mismo tipo de información que los transversales, pero en la población de un área geográfica determinada y de forma repetida a lo largo del tiempo. Este diseño facilita la identificación de patrones temporales de la enfermedad y de correlaciones entre los cambios producidos en la tasa de la enfermedad y el nivel o la frecuencia de la exposición a lo largo del tiempo.

Sin embargo, ambos tipos de estudios carecen del potencial necesario para establecer relaciones causales, fundamentalmente porque carecen de información a nivel individual y, en el caso de los de grupo múltiple, también por su incapacidad para delimitar la secuencia temporal entre la exposición y la enfermedad. No obstante, son de gran utilidad para generar hipótesis causales que deberán luego ser confirmadas por otros tipos de estudios.

El problema principal de los estudios ecológicos es la de llegar a conclusiones erróneas a nivel individual a partir de las conclusiones generales obtenidas por el estudio. A esto se le denomina “falacia ecológica”.

La falacia ecológica surge por no saber con exactitud todos los factores de riesgo a los que están expuestos los individuos que componen la población. Por ejemplo, se podría llegar a la conclusión los componentes de la población X son más propensos a padecer “cáncer de boca”, y no haber analizado que lo que realmente causa esa mayor prevalencia no es ningún componente genético, sino por ejemplo un mayor consumo de tabaco.

Pueden así surgir “factores de confusión” que enmascaran la causa real del hecho que se está analizando.

En conclusión, se puede decir que los estudios ecológicos son muy útiles para la generación de hipótesis, pero se debe siempre analizar el resto de la evidencia científica para valorar la lógica de las posibles conclusiones.

1.4.3 Estudios de casos y controles

El estudio de casos y controles se caracteriza como un diseño de tipo observacional, analítico y longitudinal. Es decir, pretende la extracción de conclusiones a partir de una observación de distintos grupos a lo largo del tiempo. Tradicionalmente, este tipo de diseño se ha identificado como un modelo de estudio retrospectivo. Esto ha sido así porque en este tipo de estudio se parte del status de enfermedad del individuo (enfermo -caso- o sano -control-) para investigar a posteriori su historia pasada de exposición a algunos de los potenciales factores de riesgo de la enfermedad.

Sin embargo, los estudios de casos y controles pueden ser tanto retrospectivos como prospectivos.

Imaginemos una cohorte de población en la que sus individuos están expuestos a diferentes niveles de un determinado factor de riesgo (por ejemplo, consumo de tabaco) para el desarrollo de un tipo específico de cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón). Con el paso del tiempo, un porcentaje variable de este grupo de individuos llegará a desarrollar cáncer de pulmón. Aún en el caso de que no se hubiese efectuado un seguimiento de esa población se podría, no obstante, conocer el nivel de consumo de tabaco en el pasado recurriendo a la memoria de los individuos. En el caso de que el factor estudiado (consumo de tabaco) sea verdaderamente un factor de riesgo para la enfermedad, se esperaría encontrar una frecuencia superior de consumo de tabaco y/o un nivel de exposición más alto entre los individuos que han desarrollado la enfermedad (casos) que entre aquellos que se mantienen libres de la misma (controles).

A la luz de lo expuesto, el estudio de casos y controles constituye un diseño barato y eficiente para la investigación de factores causales de la enfermedad. Además, presenta una serie de ventajas añadidas. Por un lado, al recurrir a exposiciones pasadas, no es necesario esperar a que pase el período de latencia entre exposición y enfermedad para detectar los casos, con el consiguiente ahorro de tiempo. Por otro lado, la relativa facilidad para registrar de los estudios de casos y controles, información sobre exposiciones pasadas convierte a este diseño en una herramienta muy útil para generar hipótesis causales.

Como desventajas del estudio de casos y controles podemos citar:

- Este diseño permite estudiar tan sólo una enfermedad a la vez. Por cada enfermedad que se quiera investigar, se tendría que reclutar una nueva serie de casos y sus correspondientes controles.
- No proporciona ninguna medida de frecuencia de la enfermedad y, en ocasiones, resulta difícil establecer la secuencia temporal de los acontecimientos.
- Por último, y más importante, la propensión a incurrir en errores o sesgos es mayor que en los estudios de cohortes. Los sesgos en los que se puede incurrir con mayor frecuencia son los siguientes:

1. Sesgo en la selección de los casos. Este sesgo se puede producir como consecuencia de que los casos disponibles para el estudio son aquellos que han accedido al sistema sanitario y han sido diagnosticados y no, como sería preferible, una muestra representativa de todos los casos (tanto los que han accedido como los que no).. Así pues, los casos sin diagnosticar y los muertos o curados sin llegar a ser diagnosticados quedan infrarrepresentados. El problema se agrava cuando se utilizan casos prevalentes, ya que se sobrerrepresentan los casos supervivientes pudiendo llevar al error de interpretar un indicador de mayor supervivencia como un factor asociado al riesgo de enfermar (sesgo de supervivencia).

2. Sesgo en la selección de los controles. Este sesgo se produce cuando los controles no son representativos de la población origen de los casos con respecto al status de exposición. Por ejemplo, un estudio diseñado para estudiar la asociación entre cáncer de páncreas y consumo de café utilizó como fuente de controles los pacientes de las consultas de gastroenterología con otro tipo de patología digestiva (úlceras, gastritis, etc.). Estos pacientes habían reducido el consumo de café como consecuencia de su enfermedad, por lo que no eran representativos de la población de la que surgieron los casos respecto de la exposición bajo estudio (consumo de café). Este sesgo llevó a los investigadores a la conclusión errónea de que el consumo de café podía incrementar el riesgo de cáncer de páncreas.

3. Sesgo de información. Este sesgo se produce cuando la precisión para recordar el grado de exposición pasada a un factor de riesgo es diferente en casos y controles. Por ejemplo, las madres de los niños que padecen algún tipo de anomalía congénita es más probable que recuerden el grado de exposición a potenciales factores de riesgo (fármacos, alcohol, etc.) durante el embarazo que las madres de niños sanos (sesgo de memoria). También puede darse cuando, por el hecho de conocer el status del entrevistado con respecto a la enfermedad,

el entrevistador realiza la búsqueda de la información con distinta intensidad en casos y controles.

4. Selección de casos y controles

Ya se han mencionado los problemas derivados del uso de casos prevalentes. Por ello, actualmente se considera esencial la elección de una muestra de los casos nuevos de la enfermedad aparecidos durante el periodo de estudio (casos incidentes).

Es importante que los controles procedan de la misma población de la que surgieron los casos y que la muestra sea lo más representativa posible.

1.4.4 Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes poseen un diseño de tipo observacional, analítico y longitudinal. Es decir, encaminado a realizar un análisis y donde se hace un seguimiento a lo largo del tiempo.

Una cohorte es un grupo de individuos que son identificados en función de su grado de exposición a los factores de interés (de riesgo, o protección) y que son seguidos a lo largo de un período de duración variable. En un estudio de cohorte prospectivo, el investigador identifica la cohorte y realiza el seguimiento de los sujetos hasta detectar la enfermedad o desenlace de interés. Por ejemplo, se sigue a un grupo de drogadictos por vía parenteral, hasta que se produce la enfermedad X (SIDA, hepatitis, etc.).

Si el diseño es retrospectivo, el investigador procede a la identificación de la cohorte una vez que se ha producido la enfermedad. Obviamente, esto sólo es posible cuando, por cualquier motivo, se ha procedido a un registro de información sobre los individuos de la cohorte en el pasado.

En este tipo de diseños, una vez identificada la cohorte se procede a medir los factores potencialmente asociados a la enfermedad de interés. Posteriormente se realiza el seguimiento de los sujetos con el objeto de identificar todos los casos de la enfermedad que aparezcan durante el periodo del estudio. Asimismo, pueden realizarse nuevas mediciones de las exposiciones investigadas de forma periódica para poder tener en cuenta los posibles cambios en los niveles de exposición. Finalmente, se procede a comparar la incidencia de la enfermedad en sujetos expuestos y no expuestos o en sujetos con distinto grado de exposición. Consecuentemente, si el factor o variable bajo estudio es un factor de riesgo de la enfermedad se encontrará una incidencia superior de la enfermedad en el grupo de expuestos a dicho factor

Si por el contrario es un factor de protección la incidencia será menor..

En comparación con los estudios transversales Y los de casos y controles, los estudios de cohortes presentan una serie de ventajas y desventajas.

Entre las ventajas cabe destacar:

- Este diseño establece con mayor claridad la secuencia temporal de muchos de los acontecimientos.
- Permite obtener medidas de incidencia de la enfermedad y presenta la posibilidad de estudiar la relación entre la exposición y diferentes enfermedades o factores de riesgo.
- La medición de la exposición es más precisa al no basarse en la memoria y está libre del sesgo o error que podría producir el conocimiento previo adquirido sobre la enfermedad.

Entre las desventajas se pueden citar:

- La ineficiencia para estudiar desenlaces no previstos
- Unos costes económicos y una duración mucho mayores que en los estudios de casos y controles.
- La posibilidad de incurrir en errores derivado de la pérdida de parte los individuos de la cohorte a lo largo del seguimiento (por irse a otra ciudad, cambiar de médico, fallecer por otra causa, etc.). Para tratar de minimizar este último problema es conveniente excluir del estudio a aquellos individuos que se sospecha que tienen una elevada probabilidad de abandonar el estudio y efectuar un seguimiento exhaustivo de todos los individuos de la cohorte.

La determinación del evento de interés (recidiva, fallecimiento, etc.) es un aspecto crucial en un estudio de cohortes. Para evitar sesgos a lo largo de este proceso, es preciso precisar adecuadamente el método para realizar el seguimiento y diagnóstico de la enfermedad y, en particular, asegurar que los criterios utilizados son exactamente los mismos independientemente del nivel de exposición. El desconocimiento del status de la exposición por parte de los investigadores encargados de realizar el seguimiento de los sujetos y el diagnóstico de la enfermedad contribuirá a mejorar la seguridad y validez de este proceso.

Ejemplos de estudios de cohortes son muy numerosos, especialmente cuando el objetivo principal es el de calibrar la evolución de una patología a lo largo del tiempo. El estudio de la evolución de las recidivas en el cáncer, de la cirrosis en la hepatitis C son claros ejemplos del uso de este tipo de estudios.

Para terminar con un ejemplo de actualidad comentaremos el Nurses Health Study, uno de los estudios de cohorte de mayor magnitud realizados en las últimas décadas. En 1976 fueron registradas y examinadas un total de 121.700 enfermeras con las que posteriormente se inició un período de seguimiento que todavía hoy continúa. Los resultados de este estudio han contribuido a confirmar algunas de las hipótesis sobre la asociación entre diversos nutrientes y enfermedades crónicas surgidas en décadas anteriores a partir de estudios ecológicos (Seven Countries study). En concreto, recientemente se han publicado unos resultados que demuestran el efecto beneficioso del consumo de grasas polinsaturadas y monoinsaturadas (aceites vegetales y de oliva, respectivamente) en la prevención de la enfermedad coronaria.

1.4.5 Estudios experimentales

El diseño de los estudios experimentales es de carácter longitudinal, prospectivo y analítico. Este tipo de estudios se caracterizan porque el investigador se encarga de asignar la intervención que recibe cada paciente, tomando parte activa en el experimento. Las diferencias con el resto de los diseños se pueden concretar básicamente en dos:

- En estos estudios el investigador no se limita a observar como en los casos anteriores, sino que es parte activa del estudio.
- Los grupos a los que aplica una u otra intervención son aleatorios. No estando definidos porque la persona esté o no enferma, o tenga la característica X .

Este último hecho contiene la principal ventaja de este tipo de estudios:

En comparación con los estudios analíticos de tipo observacional (casos-control y cohortes), en los estudios experimentales se da una asignación aleatoria de la intervención a cada uno de los grupos de tratamiento (randomización). Con esto se consigue que los posibles factores de confusión causales se distribuyan de un modo uniforme entre ambos grupos. De esta forma, el efecto detectado puede ser atribuido a la intervención bajo estudio proporcionando una de las evidencias más fuertes para poder establecer una relación de causalidad.

Los dos estudios experimentales más utilizados en la investigación médica son: el ensayo clínico y el ensayo de campo.

Ensayo clínico

El ensayo clínico constituye el método de elección para valorar la eficacia de las intervenciones terapéuticas en el campo de la salud. Los principios bási-

cos y la metodología de los ensayos clínicos han sido incorporados a la legislación española a través del Real Decreto 56111993, de 16 de abril, por el que se valorar la eficacia de de ensayos clínicos con medicamentos (BOE de 13-05-93). Estos principios y la metodología empleada son igualmente válidos para cualquier otro tipo de intervención terapéutica.

En función de su metodología, existen diferentes tipos de ensayos clínicos.

Ensayo clínico de grupos paralelos: aquí cada paciente es asignado aleatoriamente a una única intervención (tratamiento experimental o tratamiento control).

Ensayo clínico de diseño cruzado: cada paciente recibe los dos tratamientos, pero cada uno en un periodo distinto, intercalando entre ambos un período denominado "fase de lavado" (necesario para evitar los efectos residuales de la medicación), durante el cual el paciente no recibe ningún tratamiento.

En este diseño, se determina por azar el orden en que el paciente recibirá ambos tratamientos. Es también más eficiente que el de grupos paralelos ya que cada paciente sirve como su propio control.

Ensayo clínico factorial: cada paciente es asignado aleatoriamente a una combinación de dos ó más tratamientos o de diferentes dosis de tratamientos.

Ensayo de campo

Tiene como misión evaluar la eficacia de intervenciones de carácter preventivo en una persona sana (campañas de vacunación, de dietas como la mediterránea, etc.). Tienen un alto coste de ejecución al ser muchas veces difícil de demostrar el efecto, o requerir de elevadas muestras.

1.4.6 Programas de screening o cribado poblacional

Los programas de screening para la detección precoz de las enfermedades y su control consisten en la evaluación de la población o grupo de población asintomática por medio de un test que permita distinguir aquellos individuos que o bien padecen ya la enfermedad, o bien tienen una alta probabilidad de padecerla. El objetivo consiste por ello en reducir las consecuencias médicas y sociales que una enfermedad lleva consigo.

Para decidir si una enfermedad es susceptible de ser controlada a través de un screening se deben comprobar que se cumplen los siguientes criterios.

- Debe existir una fase preclínica durante la cual la enfermedad sea detectable por medio de algún tipo de prueba.
- Debe existir un tratamiento eficaz que mejore de un modo claro el tratamiento que recibiría la persona tras serle detectada la enfermedad
- El test debe ser barato, con pocos efectos secundarios para la población, y tener una alta sensibilidad. Cuanto más alto sea el coste del test, mayores los efectos secundarios, y menor la sensibilidad menos recomendable será el programa de screening.
- La población diana a la que va dirigida debe ser de fácil acceso, y la realización de todo el programa no tener excesivos costes económicos.

1.5 Análisis de los principales índices sanitarios

1.5.1 Índices epidemiológicos

De los distintos índices nos centraremos en los que miden la frecuencia de los que miden el efecto de la enfermedad

Medidas de frecuencia de la enfermedad

La medición de la frecuencia de la enfermedad es una de las tareas básicas de la epidemiología. En función del aspecto de la enfermedad en que nos centremos, se utilizará uno u otro tipo de medidas de frecuencia. Si el interés reside en el número total de personas afectadas por una enfermedad (o cualquier otro tipo de suceso) en un momento dado, se usarán **medidas de prevalencia** o status de la enfermedad.

Si, el interés se centra en la dinámica de ocurrencia de la enfermedad a lo largo del tiempo, se usarán **medidas de incidencia** o cambio en el status de salud-enfermedad. Las medidas de incidencia describen así el número de casos nuevos acaecidos en un periodo o, dicho de otra forma, el flujo del estado de salud al de enfermedad de una población.

a) Prevalencia

Dada una población determinada se define la prevalencia de una enfermedad como la proporción de la población que padece una enfermedad determinada. La prevalencia no sólo se limita a enfermedades ya que también se puede

extender a otros atributos o características como prevalencia en el consumo de alcohol, o de tabaco.

La fórmula es la siguiente:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Casos existentes}}{\text{Poblacion total}}$$

Al ser una proporción está siempre comprendida entre 0 y 1. Por ejemplo si una población con un determinado factor de riesgo (p.e. zona de malaria) tiene 1.000 habitantes, y 600 de éstos tienen la enfermedad X (paludismo) diremos que la prevalencia de esta enfermedad (paludismo) en la población es igual a: $((600/1000) = 0,60)$ es decir el 60 por ciento.

b) Odds

Es una medida de frecuencia de la enfermedad que se calcula dividiendo la prevalencia (es decir la probabilidad de que exista enfermedad en la población) entre la probabilidad de que no exista la enfermedad en la población (1-prevalencia).

$$\text{Odds} = \frac{\text{Prevalencia}}{1 - \text{Prevalencia}}$$

La Odds puede variar de 0 a infinito. En el ejemplo anterior la Odds sería igual a $((0,6/0,4))$ 1,5. La interpretación del valor sería que en esa población la probabilidad de padecer paludismo es 1,5 veces superior que la de no padecerla. Tanto la prevalencia como la Odds miden lo mismo pero con escalas diferentes. Para pasar de una a otra basta con aplicar las siguientes fórmulas:

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Odds}}{(\text{Odds} + 1)}$$

$$\text{Odds} = \frac{\text{Prevalencia}}{(1 - \text{Prevalencia})}$$

La odds no es muy utilizada como medida de frecuencia de la enfermedad. Su interés radica, sobre todo, en que puede obtenerse en los estudios de casos y controles y utilizarse en la investigación del estudio de asociaciones entre enfermedades y potenciales factores de riesgo. Sin embargo existen medidas

mucho mejores, para este tipo de estudios. La más utilizada es el OR que se calcula en la regresión logística².

c) Incidencia acumulada

La incidencia acumulada (IA) de una enfermedad en una población determinada es la proporción de personas libres de esa enfermedad al inicio del estudio que la desarrollan a lo largo de un periodo definido a priori.

$$IA = \frac{\text{Casos nuevos aparecidos en el periodo}}{\text{Individuos libres de la enfermedad al inicio del seguimiento}}$$

La IA puede interpretarse como la probabilidad de que un individuo libre de una determinada enfermedad la desarrolle en un periodo específico³. Por lo tanto, mide el riesgo individual de enfermar a lo largo de un periodo determinado. Esta medida es empleada especialmente en los estudios de cohortes. En la IA siempre se debe hacer referencia al periodo. Por ejemplo, se ha identificado una cohorte de 1.000 varones adultos genéticamente predispuestos a desarrollar una isquemia coronaria. Para estudiar la incidencia del mismo se decide seguir a los individuos de la cohorte durante un periodo de 10 años, a lo largo de los cuales aparecen un total de 180 casos de isquemia. Con estos datos se puede afirmar que el riesgo de que un varón adulto genéticamente predispuesto desarrolle la enfermedad en un periodo de 10 años es del 18% (180/1.000).

d) Tasa de incidencia

La IA presenta una limitación importante, consistente en el error que introducen en su cálculo las inevitables pérdidas de individuos que se producen a lo largo del seguimiento de la cohorte bajo estudio. Bien por traslado de residencia, por falta de colaboración, por errores en el registro de la información, fallecimiento por otras causas, etc.

Este tipo de sujetos permanece en el denominador (población libre de la enfermedad al inicio del seguimiento), pero no son incluidos en el numerador en el caso de que desarrollen la enfermedad una vez que han sido perdidos para el estudio. Como consecuencia, se produce una infraestimación del riesgo cuya magnitud es imposible cuantificar. Esto es lo que la tasa de incidencia trata de corregir.

² Ver técnica en capítulo correspondiente.

³ condicionada a que no muera por otra causa

Para calcular la tasa de incidencia se pondrá en el numerador el número de casos ocurridos a lo largo del período de seguimiento y en el denominador el sumatorio de personas-año de seguimiento

$$IA = \frac{\text{Casos nuevos}}{\text{Suma de los periodos de seguimiento de cada individuo en la cohorte}}$$

La tasa de incidencia expresa el cambio en el número de casos de una enfermedad por persona-año. Esta última variable representa la cantidad total de tiempo de seguimiento de la cohorte y se obtiene de sumar los tiempos de seguimiento de cada uno de los individuos de la cohorte. Supongamos una cohorte ficticia de 5 pacientes recién diagnosticados con epilepsia que son seguidos a lo largo de 5 años para estudiar la tasa de incidencia de los brotes agudos de la enfermedad. Todos los pacientes pueden desarrollar brotes de la enfermedad (a), morir (b) o perderse a lo largo del seguimiento (c).

Para obtener la cantidad total de tiempo de seguimiento se sumarán los períodos en los que cada individuo ha estado en riesgo de padecer el suceso (como los brotes son agudos, a efectos de simplificar el cálculo se considerará que la curación es instantánea). El primer individuo es seguido durante 2 años y luego fallece. En este período tiene dos episodios de la enfermedad. El segundo es seguido durante los cinco años y tiene un episodio de la enfermedad. El tercero es seguido durante dos años y medio, y se pierde el contacto con él. En este tiempo padece un brote. El cuarto es seguido durante los cinco años y padece un brote de la enfermedad. El último es seguido durante cuatro años y medio y a continuación se pierde el contacto con él. Durante este tiempo tiene un episodio.

Hagamos un cuadro resumen:

Individuo	Años de seguimiento	Nº de brotes
1º Individuo	2	2
2º Individuo	5	1
3º Individuo	2,5	1
4º Individuo	5	1
5º Individuo	4,5	1

Con arreglo a estos datos el número de brotes por persona sería igual a:

$$IA = \frac{2+1+1+1+1}{2+5+2,5+5+4,5} = \frac{6}{19} = 0,315$$

A diferencia de las medidas anteriores, la tasa de incidencia (rango de 0 a infinito) posee una dimensión temporal, ya que se expresa en unidades de tiempo. Al llevar incorporado el tiempo no necesita, como ocurría en el caso de la incidencia acumulada, referirse a un período referencia. En resumen, la tasa de incidencia expresa el potencial instantáneo de cambio del status de salud al de enfermedad por unidad de tiempo aportado por la población a riesgo de enfermar

En cuanto a los inconvenientes podemos citar que contribuye lo mismo un individuo seguido a lo largo de 5 años que 5 individuos seguidos a lo largo de un año. En este caso la tasa de incidencia es incapaz de reflejar esta distinción.

Medidas de efecto

El efecto de la exposición a un factor de riesgo está determinado por la enfermedad, y el tipo de factor. Para poder medir la influencia de un factor es necesario comparar la frecuencia de la enfermedad bajo estudio en dos grupos de población que únicamente difieran en el hecho de estar expuestos o no al factor en cuestión. En función del tipo de comparación realizada, se puede analizar el efecto absoluto (diferencia de incidencias), o el efecto relativo (razón de incidencias).

a) Medidas de efecto absoluto: el riesgo atribuible o diferencia de riesgos

El efecto absoluto de la exposición a un determinado factor de riesgo sobre una enfermedad se obtiene a partir de la diferencia de la incidencia (tasas de incidencia o incidencias acumuladas) de la enfermedad en la población expuesta respecto de la no expuesta.

$$\text{Riesgo atribuible} = \text{Incidencia en expuestos} - \text{Incidencia en no expuestos}$$

Se denomina RA porque mide la cantidad de incidencia atribuible a la exposición o, lo que es lo mismo, la cantidad de casos de la enfermedad que se podrían evitar en la población si se eliminase el factor de riesgo. A la incidencia en expuestos se le conoce también con el nombre de **riesgo experimental**, y a la existente en no expuestos como **riesgo basal**.

Véamoslo con un ejemplo: Supongamos que en un estudio de 90 casos, 40 enfermaron de cáncer, de éstos últimos 30 correspondieron a trabajadores de una empresa sometidos a una exposición ocupacional (E0) sospechosa de aumentar el riesgo de cáncer. Los resultados globales aparecen en el siguiente cuadro.

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	5	45	50
	35	55	90

El riesgo atribuible o diferencia de riesgos se calcularía del siguiente modo:

$$\text{Índice expuestos} = \frac{30}{35} = 0,86$$

$$\text{Índice no expuestos} = \frac{10}{55} = 0,18$$

La DR o diferencia de riesgos es igual a:

$$\text{DR} = 0,86 - 0,18 = 0,68$$

Es decir los expuestos al factor de riesgo tienen un 68 % más de probabilidades de padecer cáncer que los no expuestos.

La DR o Riesgo atribuible puede expresarse en relación a la incidencia en expuestos, proporción atribuible en expuestos o fracción etiológica (PAE). En ambos casos, representan la proporción de incidencia en el grupo de referencia que puede ser atribuida al factor de riesgo o protección en estudio. Las fórmulas son las siguientes:

En el caso de factor de riesgo⁴ se emplea:

⁴ Inc. = Incidencia

$$PAE = \frac{(\text{Inc. en expuestos} - \text{Inc. en no expuestos})}{\text{Inc. en expuestos}}$$

Si el factor es de protección es decir reduce la incidencia la fórmula debe ser:

$$PAE = \frac{(\text{Inc. en no expuestos} - \text{Inc. en expuestos})}{\text{Inc. en no expuestos}}$$

La interpretación es en ambos casos la misma.

En el ejemplo anterior la proporción atribuible en expuestos al factor de riesgo es igual a:

$$PAE = \frac{0,86 - 0,18}{0,86} = 0,79$$

Es decir el 79 % de los casos de cáncer son atribuibles a la exposición al factor de riesgo.

b) Medidas de efecto relativo

Las medidas de efecto relativo cuantifican la fuerza de la asociación entre una exposición y una enfermedad por medio de una razón de frecuencias que utiliza como punto de referencia para establecer la comparación la frecuencia de la enfermedad en el grupo no expuesto. De esta forma, informan de cuántas veces mayor, o menor, es el riesgo de padecer la enfermedad en el grupo expuesto en comparación con el no expuesto. El valor nulo de este tipo de medidas (cuando la frecuencia de la enfermedad es igual en ambos grupos) es el 1. Cuando el efecto relativo es mayor de 1, la exposición incrementa el riesgo de la enfermedad; y cuando está entre 0 y 1, la exposición disminuye ese riesgo.

1. El riesgo relativo (RR)

El RR (relative risk) se calcula como la razón entre la incidencia de la enfermedad en el grupo expuesto al factor de riesgo (o preventivo, en su caso) y la incidencia en el grupo no expuesto al mismo. Por convención, se denomina RR independientemente del tipo de medida de incidencia utilizado en su cálculo. No obstante, también se utilizan los términos razón de tasas (rate ratio) y razón de riesgos (risk ratio), en función del uso en su cálculo de la tasa de incidencia o de la incidencia acumulada respectivamente.

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}}$$

$$\text{Riesgo relativo (RR)} = \frac{0,86}{0,18} = 4,71$$

La interpretación es la siguiente: el riesgo de cáncer fue 4,71 veces mayor en los pacientes sometidos al factor de riesgo, que los que no lo estuvieron..

Una característica importante de las medidas de riesgo atribuible es que pueden expresarse en función del RR a partir de operaciones algebraicas muy sencillas. Así, resulta que PAE = (RR - 1)/RR.

Es importante destacar que la medida de riesgo relativo se puede emplear sin que varíe en un estudio de cohortes. Sin embargo no ocurre igual en el caso de que el estudio sea de casos y controles. Y esto se debe a que en este último caso el valor del RR varía en función del tamaño de la muestra. Veamos los dos casos con un ejemplo:

a) Estudio de cohortes: supongamos que un investigador analiza la incidencia del factor de riesgo. Se analizan tres posibles escenarios.

El primero es el mismo que se contemplaba con anterioridad:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	5	45	50
	35	55	90

El riesgo relativo (RR) es igual a 4,71

En el segundo escenario, lo único que varía es el número de personas que tomamos con exposición al factor de riesgo. Al realizar el análisis mantenemos las proporciones de enfermos y sanos. Si el riesgo relativo es válido el valor para este caso debe ser el mismo.

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	300	10	310
Sanos	50	45	95
	350	55	405

El riesgo relativo (RR) es también igual a 4,71

En el tercer escenario, sucede igual pero tomamos un número mayor de personas no expuestas al factor de riesgo. Como en el caso anterior se mantienen las proporciones.

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	100	130
Sanos	5	450	455
	35	550	900

El riesgo relativo (RR) es también igual a 4,71

Esto hace que el RR se pueda usar sin problemas en el estudio de cohortes.

b) Estudio de casos y controles: Hemos visto que no existe problema en utilizar la medida en el caso de un estudio de cohortes. Pero, ¿qué sucede en los estudios de casos y controles?. En ellos lo que se hace es seleccionar personas sanas y enfermas, y se ve la evolución de los mismos: Repetimos los mismos escenarios, pero ahora en el segundo y tercer escenarios variamos los tamaños de las muestras de personas enfermas y sanas.

Primer escenario: es el mismo del que partíamos inicialmente:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	5	45	50
	35	55	90

Como se vio anteriormente el RR es igual a 4,71

Segundo escenario: supongamos que manteniendo las proporciones multiplicamos por 10 el número de personas enfermas seleccionadas.

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	300	100	400
Sanos	5	45	50
	305	145	450

En este caso el RR es igual a 1,42

Tercer escenario: repetimos la operación anterior pero multiplicando por 10 el número de personas sanas:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	50	450	500
	80	460	540

El RR es igual a 17,85. Por ello, el RR es una mala medida cuando el diseño realizado es de casos y controles.

2. La oportunidad relativa o el odds ratio (OR).

El OR es la razón de la odds en expuestos respecto de la odds en no expuestos. Su interpretación es exactamente la misma que la del RR. Como ya se ha mencionado anteriormente, su interés radica en que como se verá son también válidos en los estudios de casos y controles.

La fórmula para el cálculo del OR (Odd-Ratio) es la siguiente:

Supongamos una generalización de la tabla vista hasta ahora:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	a	b	a+b
Sanos	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

El OR sería igual a:

$$\text{OR (ODD RATIO)} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

En el ejemplo anterior el OR sería igual a:

$$\text{OR (ODD RATIO)} = \frac{30 \times 45}{10 \times 5} = 27$$

Una de las ventajas del OR es que es válido tanto para el estudio de cohortes como para el de casos y controles.

a) Estudio de cohortes: Repetimos los escenarios descritos en el RR:

El primero es el mismo que se contemplaba con anterioridad:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	5	45	50
	35	55	90

El Odd-Ratio (OR) es igual a 27

En el segundo escenario:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	300	10	310
Sanos	50	45	95
	350	55	405

El Odd-Ratio (OR) es también igual a 27

En el tercer escenario:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	100	130
Sanos	5	450	455
	35	550	900

El Odd-Ratio (OR) es también igual a 27

Esto hace que el OR se pueda usar sin problemas en el estudio de cohortes.

b) Estudio de casos y controles: Repetimos los mismos escenarios, pero ahora en el segundo y tercer escenarios variamos los tamaños de las muestras de personas enfermas y sanas.

Primer escenario: es el mismo del que partíamos inicialmente:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	5	45	50
	35	55	90

Como se vio anteriormente el OR es igual a 27

Segundo escenario: supongamos que manteniendo las proporciones multiplicamos por 10 el número de personas enfermas seleccionadas.

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	300	100	400
Sanos	5	45	50
	305	145	450

En este caso el OR es también igual a 27

Tercer escenario: repetimos la operación anterior pero multiplicando por 10 el número de personas sanas:

	Exposición a factor de riesgo	No exposición a factor de riesgo	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	50	450	500
	80	460	540

En este caso el OR es también igual a 27

Este hecho hace que el OR se pueda emplear tanto en los estudios de casos y controles como en los estudios de cohortes.

¿Qué inconveniente existe en este OR?. El problema mayor del OR reside en la existencia de posibles factores de confusión que el OR no es capaz de detectar.

Veámoslo con un ejemplo, supongamos que queremos estudiar la incidencia de dos posibles factores de riesgo en el desarrollo de una enfermedad. Los dos factores de riesgo analizados en el estudio son: fumar (1=Fuma; 0= No fuma) y el nivel de consumo de alcohol (1 = Consumo elevado de alcohol; 0 = Consumo moderado o nulo de alcohol). Tras seleccionar una muestra de 90 individuos, los resultados para cada factor de riesgo fueron los siguientes:

	Consumo alto de alcohol	Consumo bajo de alcohol	Total
Enfermos	27	13	40
Sanos	14	36	50
	31	49	90

El OR calculado es igual a 5,34 ($p = 0,0002$)⁵

⁵ El valor de la p (para ver la relación entre variables) ha sido calculado a través de una tabla de contingencia. Véase el tema donde son tratadas.

	Fuma	No fuma	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	5	45	50
	35	55	90

El OR calculado fue igual a 27 ($p=0,00001$)

Con arreglo a estos datos concluiríamos que ambos factores (fumar y alcohol son factores de riesgo).

Pero, ¿y si se analizan los datos separando los que fuman de los que no fuman, para aislar el efecto del alcohol, y luego se repite el proceso con el alcohol?

3. Odd-Ratio de Maentel-Haenszel

En los casos donde se quiera diferenciar ambos efectos se deberá utilizar el OR de Maentel-Haenszel. Supongamos que se desea estudiar la incidencia de un factor de riesgo B, y separar su efecto de otro factor de riesgo al que se denomina A. El procedimiento a seguir para su cálculo es el siguiente:

Análisis del factor B

a) Casos en los que se da el factor A

	Sí factor B	No factor B	Total
Enfermos	ai	bi	ai + bi
Sanos	ci	di	ci + di
	ai + ci	bi + di	ni

b) Casos en que no se da el factor A

	Sí factor B	No factor B	Total
Enfermos	ai	bi	ai + bi
Sanos	ci	di	ci + di
	ai + ci	bi + di	ni

El Odd - Ratio de Maentel-Haenzsel es igual a:

$$OR_{MH} = \frac{\sum w_i OR_i}{\sum w_i}$$

donde:

$$OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$$

$$w_i = \frac{b_i c_i}{n_i}$$

Veamos su aplicación con el ejemplo anterior:

Tras descomponer los casos vemos el efecto del café y el alcohol:

Efecto del alcohol: Partiendo de la tabla general se descomponen los casos entre los que fuman y los que no fuman:

	Consumo alto de alcohol	Consumo bajo de alcohol	Total
Enfermos	27	13	40
Sanos	14	36	50
	31	49	90

a) **Sujetos que fuman**

	Consumo alto de alcohol	Consumo bajo o moderado de alcohol	Total
Enfermos	25	5	30
Sanos	4	1	5
	29	6	35

b) Sujetos que no fuman

	Consumo alto de alcohol	Consumo bajo o moderado de alcohol	Total
Enfermos	2	8	10
Sanos	10	35	45
	12	43	55

El OR de Maentel Haenzsel será igual a:

$$OR_{MH} = \frac{\sum w_i OR_i}{\sum w_i} = \frac{\sum \frac{a_i d_i}{n_i}}{\sum \frac{b_i c_i}{n_i}} = \frac{\frac{25 \times 1}{35} + \frac{2 \times 35}{55}}{\frac{5 \times 4}{35} + \frac{8 \times 10}{55}} = 0,98$$

La p asociada a este valor⁶ es 0,811: es decir el alcohol no es significativo y no sería por tanto factor de riesgo.

Efecto de fumar: Repetimos la operación con el factor fumar:

	Fuma	No fuma	Total
Enfermos	30	10	40
Sanos	5	45	50
	35	55	90

a) Sujetos con consumo alto de alcohol

	Fuma	No fuma	Total
Enfermos	25	2	27
Sanos	4	10	14
	29	12	41

⁶ Ver capítulo sobre tablas de contingencia

b) Sujetos con bajo consumo de alcohol

	Fuma	No fuma	Total
Enfermos	5	8	13
Sanos	1	35	36
	6	43	49

El OR de Maentel Haenzsel será igual a:

$$OR_{MH} = \frac{\sum w_i OR_i}{\sum w_i} = \frac{\sum \frac{a_i d_i}{n_i}}{\sum \frac{b_i c_i}{n_i}} = \frac{\frac{25 \times 10}{41} + \frac{5 \times 35}{49}}{\frac{2 \times 4}{41} + \frac{8 \times 1}{49}} = 26,98$$

La p asociada a este valor⁷ es 0,0001, es decir el fumar es significativo y es por lo tanto un factor de riesgo. ¿Qué es lo que está sucediendo?

Lo que sucede es que los sujetos que fuman están relacionados con los sujetos que toman alcohol en nivel alto.

	Fuma	No fuma	Total
Consumo alto de alcohol	29	6	35
Consumo bajo o moderado de alcohol	12	43	55
	41	49	90

$$p = 0,0001$$

Esta relación produce lo que se denomina un factor de confusión. El fumar está confundiendo al alcohol (que no es realmente un factor de riesgo).

⁷ Ver capítulo sobre tablas de contingencia

Ventajas del OR

- Permite su utilización en todo tipo de estudios: casos y controles, cohortes, ensayos clínicos
- El OR de Maentel-Haenszel permite separar los efectos de dos ó más factores

Inconvenientes del OR

- Es menos intuitivo que otras medidas de efecto relativo
- No permite el análisis de los efectos de interacción. En muchas ocasiones la combinación de dos factores de riesgo multiplica el riesgo de padecer una determinada enfermedad. Es decir, muchas veces es la simultaneidad de factores genéticos y ambientales la que causa el desarrollo de las enfermedades. Este tipo de OR impide analizar la interacción. En nuestro ejemplo la interacción vendría determinada por el efecto que en la enfermedad tendría el fumar y beber alcohol al mismo tiempo. Para solucionar estos problemas existe el OR de la regresión logística⁸

Cuadro resumen

El siguiente cuadro resume las posibilidades de utilización de los índices OR, RR, y DR en los distintos tipos de estudios.

	DR	RR	OR	OR regresión logística	PREVA- LENCIA
Ensayos clínicos	SI	SI	SI	SI	
Cohortes	SI	SI	SI	SI	
Casos y controles			SI	SI	
Transversa- les					SI
Estudio de interacción				SI	

⁸ Esta técnica es estudiada en otro de los capítulos del libro.

c) El índice epidémico (I.E.)

El índice epidémico se utiliza para conocer los posibles brotes epidémicos de una determinada enfermedad.

La fórmula empleada es la siguiente:

$$\text{Índice epidémico (I.E.)} = \frac{\text{Número de casos producidos en el periodo}}{\text{Mediana del quinquenio anterior para el mismo periodo}}$$

Se establece que si el valor del índice se encuentra entre 0,76 y 1,24 la incidencia es normal, y no existe un brote epidémico, si es menor a 0,75 se considera que la incidencia es baja. Por último, si el valor es superior a 1,25 la incidencia será alta pudiendo existir un brote epidémico.

Ejemplo: En la semana 28 de 1999 se produjeron en España 15 nuevos casos de enfermedad meningocócica. Para la misma semana en los últimos cinco años la mediana⁹ de casos fue igual a 11. Determínese el Índice epidemiológico:

$$\text{Índice epidémico (I.E.)} = \frac{15}{11} = 1,36$$

Al ser mayor que 1,25 se considera que existe una incidencia alta en la enfermedad para esa semana.

d) Índices de fiabilidad diagnósticas

La validez de una prueba diagnóstica es el grado en que se mide lo que realmente trata de medir. Para estudiar la validez se comparan los resultados de la prueba bajo estudio con el verdadero status del individuo (enfermo ó sano), o en su defecto, con los resultados del mejor instrumento disponible de medida del fenómeno bajo estudio. Esta prueba de referencia se le denomina estándar de oro.

Una prueba será válida cuando clasifique adecuadamente tanto a enfermos como a sanos o cuando sus resultados tengan un alto grado de coincidencia con los del estándar de oro.

⁹ Si no se recuerda el significado de la mediana véase el capítulo referente a la estadística descriptiva.

Las medidas empleadas para evaluar la validez de una prueba diagnóstica son las siguientes:

a) Sensibilidad

Es la probabilidad de que un sujeto enfermo sea clasificado como tal con arreglo a la prueba diagnóstica. Es decir, es el porcentaje de sujetos enfermos que obtienen un resultado positivo al aplicarles la prueba diagnóstica que se está evaluando.

Las pruebas de alta sensibilidad están especialmente indicadas cuando se paga un alto precio por no detectar una enfermedad como en el caso de procesos peligrosos pero tratables (tuberculosis, linfomas, etc.).

b) Especificidad

Es la probabilidad de que un sujeto que no padece la enfermedad obtenga un resultado negativo en la prueba diagnóstica. Es decir es la proporción de sujetos que no tienen la enfermedad que han sido clasificados como tales en la prueba en cuestión.

Las pruebas de alta especificidad son convenientes cuando la detección de un falso positivo puede ser problemática física, económica o emocionalmente para el paciente. Por ejemplo en el caso del SIDA.

c) Valor predictivo positivo (VPP)

Es el porcentaje de sujetos con resultado diagnóstico positivo que realmente padecen la enfermedad. Expresa la probabilidad de padecer la enfermedad de un sujeto que ha dado positivo en la prueba.

Es importante destacar que el valor predictivo positivo está relacionado con la prevalencia¹⁰. Si ésta es alta el valor predictivo positivo será alto. Es decir, un resultado positivo tiende a confirmar la enfermedad. Si por el contrario la prevalencia es baja, el valor predictivo positivo será también bajo. En este caso, un resultado positivo no permite confirmar la enfermedad con tanta seguridad como en el caso anterior.

d) Valor predictivo negativo (VPN)

Es el porcentaje de sujetos con resultado diagnóstico negativo que no padecen la enfermedad. Expresa así la probabilidad de estar libre de la enfermedad que tiene una persona con una prueba negativa. El valor predictivo negativo disminuye al aumentar la prevalencia de la enfermedad, al contrario que en el valor predictivo positivo.

¹⁰ Ver demostración posterior

Cálculo de los índices de fiabilidad diagnóstica

Se presentan las fórmulas y unos números para realizar el ejemplo.

	Prueba positiva	Prueba negativa	Total
Enfermos	a (36)	b (4)	a+b (40)
Sanos	c (12)	d (93)	c+d (105)
	a+c (48)	b+d (97)	n (145)

a) Sensibilidad

$$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{a+b} = \frac{36}{40} = 0,90 = 90\%$$

b) Especificidad

$$\text{Especificidad} = \frac{d}{c+d} = \frac{93}{105} = 0,886 = 88,6\%$$

c) Valor predictivo positivo

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{a}{a+c} = \frac{36}{48} = 0,75 = 75\%$$

d) Valor predictivo negativo

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{d}{b+d} = \frac{93}{97} = 0,959 = 95,9\%$$

e) Prevalencia

$$\text{Prevalencia} = \frac{a+b}{n} = \frac{40}{145} = 0,276 = 27,6\%$$

f) Falsos positivos

$$\text{Falsos positivos} = 1 - \text{Especificidad} = 1 - 0,886 = 0,114 = 11,4 \%$$

g) Falsos negativos

$$\text{Falsos negativos} = 1 - \text{Sensibilidad} = 1 - 0,90 = 0,10 = 10 \%$$

Variación de los índices de fiabilidad diagnóstica ante variaciones en el tamaño de la muestra

Supongamos que se repiten los tests variando el tamaño de la muestra y la prevalencia de la enfermedad. Vamos a comprobar como la sensibilidad, y la especificidad no varían pero sí lo hacen los valores predictivos.

Escenario 1: Es el mismo caso que el ejemplo. Tiene por lo tanto los mismos valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

	Prueba positiva	Prueba negativa	Total
Enfermos	36	4	40
Sanos	12	93	105
	48	97	145

Índices de fiabilidad diagnóstica

Prevalencia	27,6 %
Sensibilidad	90 %
Especificidad	88,6 %
Valor predictivo positivo	75 %
Valor predictivo negativo	95,9 %

Escenario 2: Manteniendo las proporciones multiplicamos por 10 el número de personas sanas. Con ello la prevalencia disminuye. Los resultados en este caso varían

	Prueba positiva	Prueba negativa	Total
Enfermos	36	4	40
Sanos	120	930	1050
	156	934	1090

Índices de fiabilidad diagnóstica

Prevalencia	3,7 %
Sensibilidad	90 %
Especificidad	88,6 %
Valor predictivo positivo	23,1 %
Valor predictivo negativo	99,6 %

Escenario 3: Manteniendo las proporciones multiplicamos por 10 el número de personas enfermas. Con ello la prevalencia aumenta. Los resultados se muestran a continuación.

	Prueba positiva	Prueba negativa	Total
Enfermos	360	40	400
Sanos	12	93	105
	372	133	505

Índices de fiabilidad diagnóstica

Prevalencia	79,2 %
Sensibilidad	90 %
Especificidad	88,6 %
Valor predictivo positivo	96,8 %
Valor predictivo negativo	69,9 %

En resumen una prevalencia alta en la población incrementa notablemente el valor predictivo positivo, es decir la probabilidad de que una persona que haya dado positivo en el test esté realmente enferma. Si por el contrario la prevalencia es baja el valor predictivo positivo es menor con lo que el sujeto tiene una menor probabilidad de estar enfermo ante un resultado positivo en la prueba diagnóstica.

1.5.2 Índices de gestión hospitalaria

Aunque existen infinidad de índices de gestión, se verán aquí algunos de los principales. La terminología al uso en materia de indicadores es algo confu-

sa al denominarse con distintos nombres idénticos conceptos. Normalmente se denomina índice a un porcentaje que representa el número de casos o de población. Así, el índice de mortalidad hospitalaria es el número de fallecimientos en relación con el número de altas ocurridas en un período de tiempo expresado en tanto por ciento.

$$\text{Índice de mortalidad} = \frac{\text{Pacientes fallecidos}}{\text{Pacientes dados de alta}} \times 100$$

Los índices similares al del ejemplo, con numerador y denominador expresados en idénticas unidades son los más frecuentes, pero pueden confeccionarse igualmente con unidades distintas en el numerador y denominador, en cuyo caso no se expresan en forma de porcentaje. Por ejemplo:

$$\text{Índice de consultas por médico} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de consultas}}{\text{N}^\circ \text{ de médicos}} \times 100$$

Algunos de los indicadores más utilizados en los hospitales son los siguientes:

- Estancia media
- Estancia media preoperatoria.
- Índice de mortalidad
- Índice de necropsias
- Índice de sucesivas/primeras consultas

Analicemos cada uno de ellos:

a) **Estancia media:** es el número de estancias dividido entre el número total de ingresos. Es un indicador indirecto de la calidad asistencial por las siguientes razones:

1º) Las estancias prolongadas aumentan la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria al incrementar el riesgo de infección del paciente.

2º) Una mayor estancia media para el mismo tipo de patología suele llevar aparejado un mayor nivel de gasto.

3º) La estancia prolongada produce en general un mayor nivel de insatisfacción entre los pacientes y sus familiares.

4º) Una estancia media elevada incrementa el tiempo de ingreso para otros pacientes por lo que incrementa la lista de espera.

Sin embargo la estancia media en un hospital está muy relacionada con otros factores como son la estructura de la población, su nivel sociocultural, su edad media, la existencia o no de problemas sociales, el tipo de patología etc.

La utilidad mayor reside por ello en la comparación de los distintos servicios o unidades a lo largo del tiempo observando en qué medida se incrementa o disminuye este valor.

b) Estancia media preoperatoria: Otro de los parámetros que referido a la estancia media se utiliza es la estancia media preoperatoria que indica el número medio de días que pasa el paciente ingresado en un servicio quirúrgico antes de ser intervenido. Es un índice de calidad ya que una estancia media preoperatoria prolongada incrementa tanto el riesgo de contraer infecciones como el coste y el nivel de insatisfacción del paciente y su familia.

c) Índice de mortalidad hospitalaria

Es el porcentaje de pacientes fallecidos respecto al total de pacientes dados de alta.

La mortalidad, al igual que la estancia media está muy influenciada por la estructura de la población, y el tipo de patología que trata el hospital y el servicio en concreto. Una mortalidad aceptable en cardiología no lo es en dermatología.

Uno de los métodos para comprobar las diferencias es comparar el servicio en distintos años observando si existen o no diferencias estadísticas significativas.

Si se toman un número suficiente de casos se puede utilizar la distribución normal para el contraste de hipótesis de diferencias significativas entre las cifras de mortalidad obtenidas en dos años diferentes.

La fórmula utilizada para establecer el intervalo de confianza¹¹ del 95 % para un índice de mortalidad es:

$$IM = IM \pm 1,96 \sqrt{\frac{IM(1-IM)}{N}}$$

¹¹ Uno de los apartados del capítulo siguiente está dedicado a la construcción de intervalos de confianza. Se recomienda leerlo previamente para una mejor comprensión de este punto. Este caso está referido a la construcción de un intervalo de confianza para una proporción.

donde IM es el índice de mortalidad en tanto por uno y N el número de altas durante el período.

Supongamos por ejemplo que la mortalidad en un servicio médico fuera del 25 % en 1998 y del 30 % en 1999. Si en 1999 ha habido 100 ingresos, el intervalo de confianza sería igual a:

$$IM = 0,3 \pm 1,96 \sqrt{\frac{0,3 \times 0,7}{50}} = 0,3 \pm 0,064 = (0,236 - 0,364)$$

Esto es, el intervalo de confianza iría del 23,6 % al 36,4 %. Como 30 % está dentro del intervalo considerado se concluye que no ha habido una diferencia que se pueda estimar como significativa.

d) Índice de necropsias

Es el porcentaje de necropsias realizadas en relación al número de fallecimientos ocurridos.

El índice de necropsias es un indicador de calidad al expresar de algún modo la capacidad de autocritica de un servicio. Un índice elevado implica un esfuerzo de revisión del propio trabajo que sólo puede repercutir en una mejora de la calidad asistencial. Una referencia sobre las cifras estándar con las de la mortalidad del servicio podrían ser las siguientes:

Porcentaje de mortalidad en servicios	Porcentaje mínimo de necropsias
Servicios con mortalidad inferior al 5 %	75 %
Servicios con mortalidad entre 5 y 10 %	50 %
Servicios con mortalidad superior al 10 %	20 %

e) Índice de sucesivas/primeras consultas

Pertenece al ámbito de las consultas externas. Se entiende por primera consulta cada vez que el paciente acude por primera vez a una consulta para diagnóstico, tratamiento o revisión de un proceso. En la primera consulta realiza la

historia clínica del paciente y se solicitan las exploraciones complementarias que se precisen. Sucesivas consultas son aquellas que siguen a la primera consulta y tiene por objeto revisar las pruebas diagnósticas solicitadas y diagnosticar definitivamente al paciente.

El índice se calcula dividiendo el número de consultas sucesivas entre las primeras. Este índice es un indicador de la eficiencia de las consultas. Si se consumen muchos días para diagnosticar al paciente el índice de sucesivas consultas es elevado. De todos modos también aquí se debe considerar el tipo de servicio ya que determinados protocolos de atención al paciente como hipertensos, diabéticos, o pacientes oncológicos pueden dar valores más elevados.

Además de estos índices existen muchos otros. A título de ejemplo destacamos algunos de los empleados por el SAS (Servicio Andaluz de Salud), y por el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, agrupándolos por ratios de eficiencia, de efectividad output de efectividad del proceso y de la efectividad estructura de la organización.

Ratios de eficiencia
1. Estancia media
2. Porcentaje de ocupación
3. Rotación enfermo-cama
4. Promedio de intervenciones por cirujano
5. Índice utilización quirófanos
6. Porcentaje enviados a otros centros
7. Promedio de determinaciones por ingreso
8. % de determinaciones analíticas urgentes en hospitalización
9. Promedio determinaciones analíticas por urgencias atendidas
10. Promedio determinaciones analíticas en consultas externas
11. Promedio estudios por ingreso
12. Promedio estudios por consulta externa
13. Promedio estudios por urgencia
14. Promedio placas por estudio
15. % Placas desechadas

16. Promedio ecografías por ecografía y día
17. Porcentaje de ecografías por ingreso
18. Porcentaje de ecografías por consulta externa
19. Porcentaje de ecografías por urgencia
20. Sesiones por puesto y día
21. Rendimiento global
22. Rendimiento de la reserva
23. Sesiones día fuera del programa
24. Promedio de estudios de medicina nuclear por ingreso
25. Promedio de estudios por consulta externa
26. Promedio de determinaciones de RIA por ingreso RIA
27. Promedio determinaciones de RIA por consulta externa
28. Promedio de enfermos atendidos por fisioterapeuta y día

Ratios de efectividad output

1. Frecuentación hospitalaria
2. Promedio horario de primeras visitas
3. Promedio tiempo segundas visitas
4. Relación primeras/segundas visitas
5. Actividad ambulatoria
6. Índice de utilización de consultas externas
7. Frecuentación consultas
8. Promedio diario de intervenciones
9. Promedio en tiempo de intervenciones programadas
10. Promedio diario de intervenciones urgentes
11. Promedio diario de intervenciones ambulatorias
12. Intervenciones por población
13. Promedio diario de partos

14. Promedio diario de recién nacidos
15. Frecuentación urgencias
16. Promedio de urgencias atendidas
17. Promedio de ingresos por urgencias
18. Promedio diario de determinaciones analíticas
19. Porcentaje de autopsias
20. Porcentaje de biopsias a enfermos agudos
21. Porcentaje de biopsias en consultas externas
22. Porcentaje de piezas quirúrgicas estudiadas sobre el total de intervenciones
23. Promedio diario de estudios
24. Promedio diario de anestésias generales y locorreregionales
25. % de anestésias generales sobre intervenciones generales
26. % de anestésias generales sobre intervenciones urgentes
27. Total estudios de radiografía diarios
28. N° total de sesiones en el mes
29. Promedio de estudios en medicina nuclear
30. Promedio diario de enfermos atendidos en terapia convencional
31. Relación porcentual de primeras a segundas y sucesivas visitas
32. Promedio de enfermos atendidos en terapia de alta tecnología (TAT)
33. Promedio de sesiones por enfermo en terapia de alta tecnología (TAT)
34. Relación porcentual de primeras, segundas y sucesivas visitas en TAT
35. Promedio diario de enfermos atendidos en rehabilitación
36. % de enfermos atendidos por primera vez en rehabilitación
37. Promedio de sesiones por enfermo atendido rehabilitación
38. Promedio diario de altas rehabilitación
39. Promedio diario de distintas tipologías de sesiones de rehabilitación
40. Promedio diario de altas rehabilitación
41. Promedio diario de distintas tipologías de sesiones de rehabilitación

Ratios Efectividad proceso

1. % de altas codificadas por Conjunto mínimo básico de datos paciente
2. % de reingresos
3. Índice infecciones nosocomiales
4. Porcentaje de revisiones
5. Relación primeras/segundas
6. Estancia media preoperatoria
7. Promedio diario de abortos
8. Estancia media obstétrica
9. Porcentaje de cesáreas
10. Mortalidad perinatal standard
11. Mortalidad perinatal total
12. Mortalidad anteparto
13. Mortalidad perinatal de 500 a 999 g.
14. Mortalidad perinatal de 1.000 a 2.499 g.
15. Mortalidad perinatal de más de 2.500 g.

Efectividad estructura organización

1. Lista de espera por 10.000 habitantes
2. Índice de resolución hospital día
3. Tiempo máximo de espera rehabilitación
4. Absentismo de médicos, personal de enfermería y resto de personal

1.6 Válidez de las investigaciones sanitarias

Es muy importante destacar que la validez de las investigaciones está condicionada por la existencia de errores y problemas.

Estos errores se dividen en sistemáticos y aleatorios. Los aleatorios (debidos al azar) pueden minimizarse aumentando el tamaño de la muestra y mejorando el diseño del estudio. Un ejemplo de este tipo de error sería el producido por tomar un pequeño tamaño de la muestra, o realizar un diseño incorrecto.

En cuanto a los sistemáticos que se denominan sesgos se dividen en tres tipos: de selección, de información y de confusión.

a) **Sesgos de selección**

Este error está producido por el modo en que los individuos o centros que componen la muestra son seleccionados para entrar a formar parte de la muestra. En un estudio de cohortes se producirá este fenómeno cuando la selección de los individuos de la cohorte esté relacionada de alguna manera con la probabilidad de desarrollar la enfermedad, mientras que en el estudio de casos y controles ocurrirá lo mismo si la selección de los casos y/o los controles está influenciada por el nivel de exposición del individuo al factor de riesgo o protección. Entre las situaciones que pueden dar lugar a un sesgo de selección se pueden citar las siguientes:

1. **Sesgo de supervivencia:** se da en estudios transversales y de casos y controles: cuando en lugar de usar en la muestra todos los casos posibles de la enfermedad se toman individuos que sólo abarcan una clase. Este hecho puede dar lugar a que se confundan factores de protección con factores de riesgo, o a que estén sobrerrepresentados los individuos que viven más tiempo.
2. **Sesgo de autoselección:** se da cuando los sujetos acuden a participar en el estudio por propia iniciativa. Esto hace que la muestra no sea aleatoria, y se produzcan errores, ya que es muy probable que los individuos que participen estén relacionados de un modo u otro con el resultado buscado. Por ejemplo, si se desea hacer un estudio sobre la prevalencia de úlceras duodenales en una población y se invita a las personas que lo deseen a participar es muy probable que acuda un número mayor de personas con problemas digestivos previos. Este hecho puede hacer que la prevalencia de la enfermedad hallada en esta muestra sea mayor que la que existe realmente en la población.
3. **Sesgo de Berkson:** se da en estudios de casos y controles. Derivado del uso de controles hospitalarios como consecuencia de la forma en que se combinan los riesgos de hospitalización en pacientes que sufren más de una enfermedad de forma concomitante.

4. **Sesgo por no respuesta y por pérdidas del paciente:** Se da especialmente en los estudios de cohortes cuando se desconoce la respuesta del paciente o se le pierde de vista por acudir a otro centro sanitario, cambiar de residencia, etc.

b) Sesgos de información

Se producen como consecuencia de errores en la medición de las variables del estudio, desencadenando errores en la clasificación de los sujetos. Alguno de los ejemplos más típicos de sesgo de información son el de memoria y el de vigilancia diagnóstica. El de memoria se da en estudios de casos y controles, consiste en que el hecho de padecer la enfermedad condiciona que se recuerde con más exactitud las exposiciones a un determinado factor de riesgo en el pasado. El de vigilancia diagnóstica en los estudios de cohortes ocurre cuando el conocimiento de que un sujeto está expuesto a un determinado factor de riesgo determina que se realice una búsqueda más intensa del diagnóstico.

c) Sesgos de confusión

Se da cuando existen factores de confusión. Un ejemplo de esto se vio en el estudio del OR al analizar la incidencia del alcohol y el tabaco en el desarrollo de una enfermedad. Se comprobó que tan sólo el tabaco era un factor de riesgo. Sin embargo al estar muy relacionadas ambas variables se producía un factor de confusión que conducía al error de considerar que el beber era también un factor de riesgo.

Para evitar sesgos de confusión es necesario siempre analizar la existencia de posibles variables intermedias. Por ejemplo, si hiciésemos un estudio sobre la tasa de mortalidad existente en un país en vías de desarrollo en América Latina y la comparásemos con la tasa de mortalidad en Europa Occidental podríamos observar que la tasa de mortalidad es inferior en el país latinoamericano. Esta circunstancia no se da porque el sistema sanitario en el país americano sea mejor sino porque el porcentaje de jóvenes es muy superior en ese país que en el país europeo. Esto significa que la explicación de la tasa de mortalidad menor viene condicionada por la existencia de una variable intermedia: la edad de la población.

En resumen, para evitar los posibles sesgos se debe:

- Planificar el estudio adecuadamente
- Calcular un tamaño de la muestra que minimice al máximo los errores
- Intentar en la medida de lo posible que los sujetos de la muestra sean aleatorios

- Se debe analizar la posible existencia de variables intermedias que generen factores de confusión.