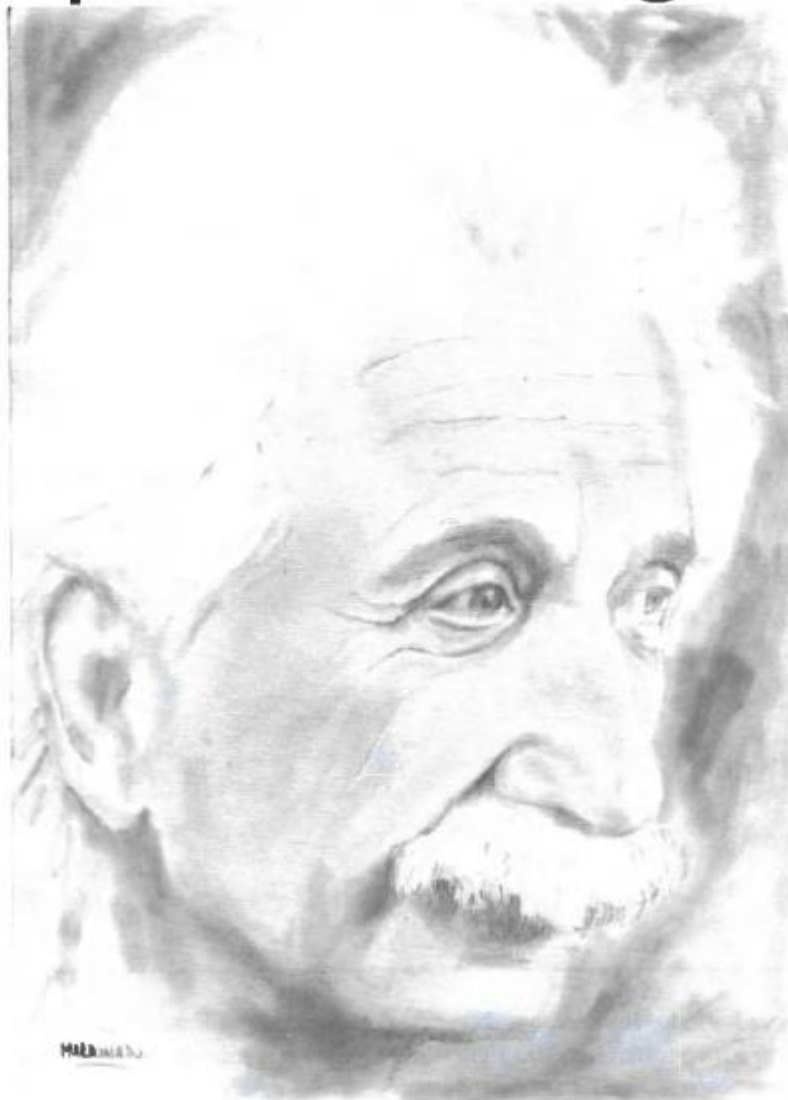


AAU

AMERICAN ANDRAGOGY
UNIVERSITY



Medicina Preventiva Bioestadística & Epidemiología

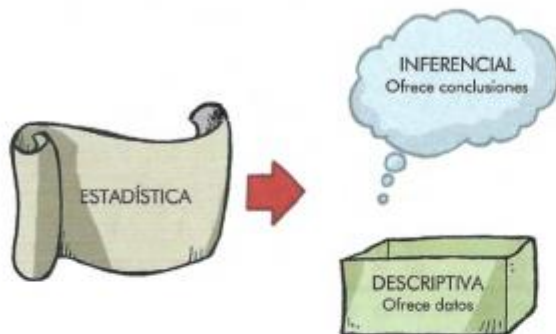


A lo largo de la historia el acto médico se ha basado en conocimientos que la mayor parte de las veces no han sido confirmados científicamente. La bioestadística es la herramienta que permite comprobar y demostrar la utilidad de un método diagnóstico o terapéutico.

1. Definición de estadística

La Estadística es el conjunto de métodos necesarios para recoger, clasificar, representar y resumir datos, así como para hacer inferencias —extraer conclusiones— objetivas y científicas a partir de ellos. Podemos dividirla en dos grandes apartados:

- Estadística Descriptiva.
- Estadística Inferencial.



Se describen dos tipos de estadística: descriptiva e inferencial

1.1. Estadística descriptiva

En primer lugar se precisa recoger información sobre el fenómeno estudiado y hacerla inteligible. Ello requiere sistematización, clasificación y representación visual de los datos, y su caracterización a través de una serie de medidas que resumen su comportamiento (básicamente, su tendencia central y su variabilidad).

1.2. Estadística inferencial

Con los datos ya caracterizados y sistematizados el siguiente objetivo es extraer conclusiones que proporcionen criterios para la toma de decisiones o sirvan para identificar nuevas preguntas a investigar.

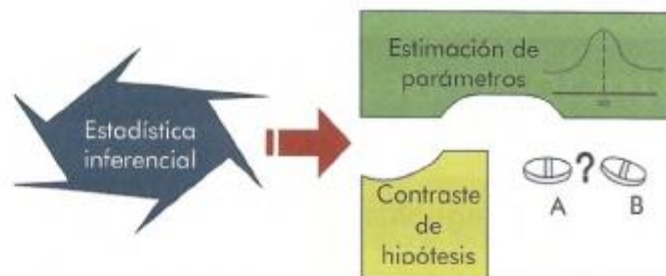
La estadística descriptiva nos da datos que apuntan a ciertas conclusiones y la inferencial nos dirá si esas conclusiones son correctas o no, calculando la probabilidad de acierto o error.

Por ejemplo, la decisión de indicar cierto tratamiento para determinada enfermedad se debe basar en la demostración de que ese tratamiento es efectivo y beneficioso frente a otras opciones o frente a la alternativa de no tratar. La demostración se basa en los datos obtenidos en un tipo de experimento denominado ensayo clínico aleatorio, en el se realizan las comparaciones entre el tratamiento propuesto y las demás alternativas. La decisión de determinar si el beneficio del nuevo tratamiento es significativo corresponde a la estadística inferencial.

Otro ejemplo de inferencia estadística consiste en determinar cuáles son los valores "normales" poblacionales de la concentración plasmática de un metabolito, de la tensión arterial, etc. medido por cierta prueba diagnóstica que se está evaluando.

Ambos ejemplos ilustran las dos aplicaciones fundamentales de la estadística:

- la estimación de medidas poblacionales, a partir de los datos obtenidos de una muestra, y
- el contraste de hipótesis, que se ocupa del estudio de comparaciones y asociaciones.



La estadística inferencial estima el valor poblacional o "verdadero" de un parámetro (la media de colesterolemia, un riesgo relativo, el tamaño de una diferencia) a partir de los datos medidos en una muestra. Para ello calcula un intervalo de confianza, que es un intervalo que contiene ese valor "verdadero" con una probabilidad alta. Por otra parte, proporciona criterios en el contraste de hipótesis para decidir acerca de la significación de una asociación o de una diferencia observada. Ambas aplicaciones se engranan, ya que utilizan algunos elementos comunes.

MIR 05 (8213): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación a la estadística?:

- La estadística tiene entre sus funciones la corrección de los errores y sesgos de un mal diseño.
- Ante un estudio con sesgos nos podemos fiar de los resultados si el valor de significación encontrado es razonablemente pequeño, por ejemplo $p < 0,0001$.
- La significación estadística es un criterio objetivo por lo que puede suplir la objetividad del juicio clínico.
- La mejor manera de investigar consiste en la obtención del mayor número p posibles, guiándonos por los resultados obtenidos.
- El valor de significación nos orienta sobre cual es la probabilidad de que la diferencia observada sea debida exclusivamente al azar.*

1.3. Variables

Una variable puede definirse como una característica observable y medible, que puede adquirir diferentes valores, y que representa el concepto que se quiere investigar.

En función de que utilicen o no valores numéricos se clasifican en:

a) Variables cuantitativas (adquieren valores numéricos):

- Cuantitativas discretas:** sólo pueden tomar ciertos valores, habitualmente números naturales o enteros, sin posibilidad de adoptar valores intermedios. Ejemplos: n° de hijos, n° ingresados en un hospital, etc.
- Cuantitativas continuas:** pueden tomar cualquier valor numérico, de modo que siempre cabe la posibilidad de infinitos valores dentro de un intervalo. Ejemplos: estatura, peso, etc.

b) Variables cualitativas (categorías no numéricas):

- Cualitativas nominales:** atributos que no mantienen entre sí ningún orden de sucesión o progresión. Cuando sólo existen dos posibilidades, hablaremos de variable dicotómica. Ejemplos: grupo sanguíneo (A, B, AB, O), resultado de un tratamiento (dicotómica: éxito, fracaso), etc.
- Cualitativas ordinales:** siguen algún tipo de gradación ordenada. Ejemplos: nivel socioeconómico (bajo, medio, alto), intensidad del dolor (sin dolor, dolor leve, moderado e intenso) (MIR), etc.

MIR 03 (7694): Se está realizando un estudio para conocer el efecto de un nuevo analgésico. La variable principal de respuesta es una escala de dolor con los siguientes valores: 1 (no dolor), 2 (dolor leve), 3 (dolor moderado) y 4 (dolor intenso). ¿De qué tipo de variable se trata?:

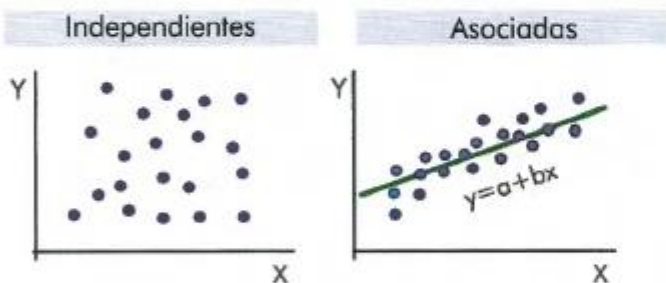
- Variable dicotómica.
- Variable continua.
- Variable discreta.
- Variable ordinal.*
- Variable cuantitativa.

MIR 08 (8992): Se realiza un estudio para determinar si se produce o no hemorragia digestiva con un determinado tipo de tratamiento. En este caso la variable principal del estudio es de tipo?:

1. Cualitativo continuo.
2. Categórico ordinal.
3. Categórico discreto.
4. Cualitativo binario.*
5. Categórico dependiente.

En numerosas ocasiones en bioestadística necesitaremos estudiar si dos (o más) variables están o no asociadas, es decir, si la variabilidad de una variable se sigue de una variabilidad en la otra variable, y esto no se debe al azar. El ejemplo típico es identificar factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades. Y así clasificar la relación de nuestras dos variables del estudio en:

a) Variables asociadas (dependientes). En este caso las dos variables si estarían relacionadas de forma que una variable sería variable predictora de la otra, la variable desenlace. Ej: la variable fumar (predictora) se asocia con ca de pulmón (desenlace). Esta relación puede ser causal o no, pero están asociadas de forma significativamente distinta a la que se explicaría por el azar.



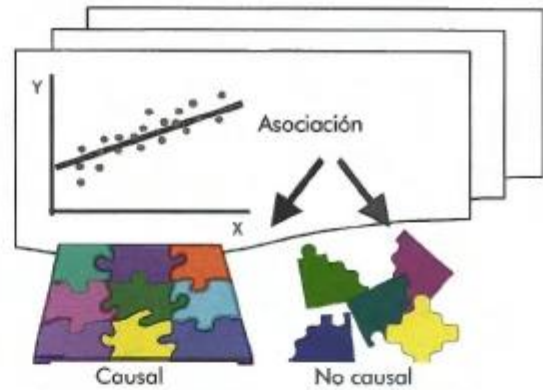
Dos o más variables pueden estar asociadas, depender una de otra, o ser independientes, y no tener relación entre sí

b) Variables no asociadas (independientes). Cuando dos variables son independientes asumimos que no están relacionadas. Sus valores varían de forma diferente.

2. Asociación y causalidad

2.1. Asociación ≠ causalidad

Es de gran importancia distinguir entre asociación y causalidad. La demostración de una asociación entre dos variables, no implica ni es sinónimo de una relación causa-efecto entre ambas. Existe la posibilidad de observar asociaciones sin que exista relación causal subyacente. Ello puede ocurrir en forma de asociaciones espúreas establecidas por sesgos, o bien en forma de asociaciones artificiales, por variables que evolucionan paralelamente a un factor causal.



El establecimiento de asociación entre variables no indica causalidad: puede ser una relación no causal, aspecto que se valorará con el estudio conjunto de los ciertos criterios de causalidad

Ej: ¿Es cierto que los dedos amarillos ocasionan cáncer de pulmón? No. Sin embargo, sí es cierta su asociación: el tabaco es causa de ambas, pero no hay relación causal entre dedos amarillos → cáncer de pulmón.



repeMIR

La asociación no implica ni es criterio de causalidad (2+)

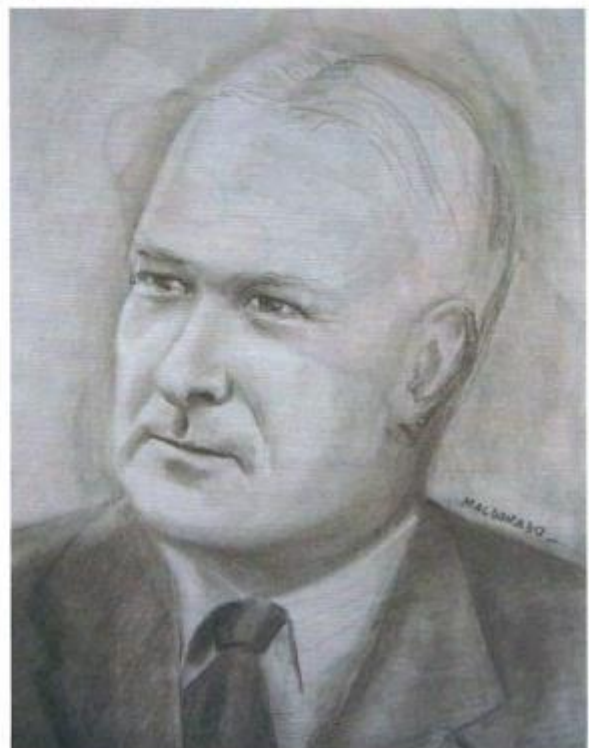
En general los fenómenos de la salud se consideran dentro de modelos causales multifactoriales. Es decir, un factor de riesgo identificado como factor causal debe interpretarse cuidadosamente dentro de una compleja trama de factores implicados.

Así para determinar una relación causal se acude a evaluar una serie de criterios epidemiológicos de causalidad, sobre los cuales se realiza una valoración conjunta.

2.2. Criterios de causalidad

¿Cómo reconocemos "la causa" de una enfermedad en bioestadística? No existen criterios únicos, ni necesarios ni suficientes (MIR) para dar respuesta a esta pregunta hoy en día. Existen varios modelos: determinista modificado, modelo de maraña o red, etc.

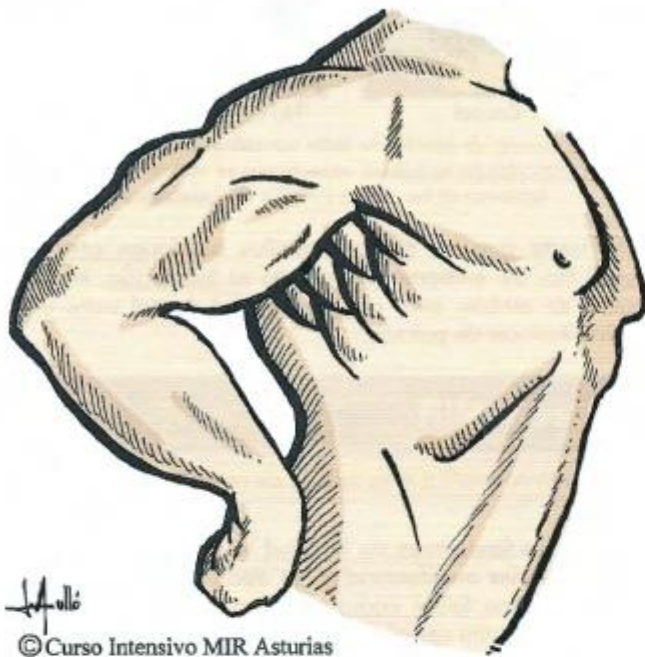
Los criterios más habitualmente utilizados son los propuestos por Bradford-Hill, que pueden clasificarse en criterios de validez "interna" (propios del estudio realizado) y en criterios de coherencia científica (la asociación hallada entre un factor causal y enfermedad no debe entrar en conflicto con lo que se sabe de la enfermedad).



Sir Austin Bradford Hill

A. FUERZA DE ASOCIACIÓN (5MIR) (MAGNITUD, INTENSIDAD DE LA ASOCIACIÓN O TAMAÑO DEL EFECTO):

A mayor intensidad de la relación entre dos variables, mayor es la probabilidad de que exista una relación causal entre ambas. Medidores de la fuerza de asociación: riesgo relativo (RR) y odds ratio (OR) (cuanto mayor sea el RR y la OR mayor será la fuerza de asociación). Otros medidores: coeficiente de correlación de Pearson, diferencia de riesgos, de proporciones o de medias...



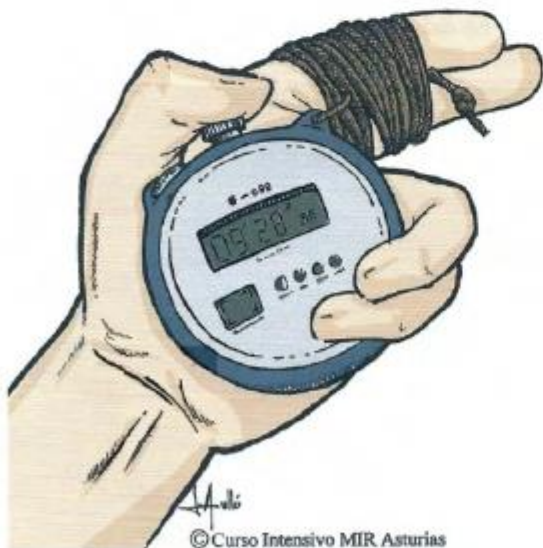
©Curso Intensivo MIR Asturias

Fuerza de la asociación (RR, OR)

No obstante, una asociación débil puede ser causal (ej consumo de cigarrillos-enfermedad cardiovascular, tabaquismo pasivo-cáncer de pulmón). Y una asociación muy fuerte puede deberse a un factor de confusión (ej dedos amarillos-cáncer de pulmón).

B. SECUENCIA TEMPORAL (4MIR) (TEMPORALIDAD):

La causa debe preceder al efecto, aunque puede ser difícil de establecer esta secuencia (¿la HTA es causa o consecuencia de la insuficiencia renal?). Es el único criterio considerado por algunos autores como necesario (condición sine qua non).



©Curso Intensivo MIR Asturias

Secuencia temporal

C. EFECTO DOSIS-RESPUESTA (3MIR) (GRADIENTE BIOLÓGICO):

Si un factor es causal, cuanto mayor es el tiempo y/o dosis de exposición al factor mayor es el riesgo de enfermedad (los fumadores moderados tienen tasas de incidencia de cáncer mayores que los no fumadores, y son aún mayores las de los grandes fumadores).



¡OJO!

El término "dosis-respuesta", no se refiere a "respuesta al tratamiento" (MIR), esto no es ningún criterio de causalidad.

D. CONSISTENCIA (MIR):

Los resultados de un estudio deben mantenerse constantes y ser reproducibles por cualquier investigador y lugar. ¿Por qué es criterio de causalidad? Es poco probable que estudios diferentes con "errores" diferentes puedan llegar a una misma conclusión si ésta no fuera cierta.

E. PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA (5MIR):

La relación causal sugerida debe mantener la línea de los principios científicos aceptados en el momento. Por ejemplo, podría costarnos creer a priori que un microorganismo pueda originar daño no sólo a una célula, sino también a sus células hijas... hasta que descubrimos que es un virus con potencial carcinogénico.

Es decir creemos más en una relación causal si conocemos su mecanismo patogénico. Ej actual: colesterol y aterosclerosis; más verosímil tras teoría oxidativa de las LDL-colesterol.

F. ESPECIFICIDAD DE LA ASOCIACIÓN Y ANALOGÍA:

Si la relación entre un factor y un efecto es específica "B" sólo ocurre si ocurre "A", y la presencia de "A" sólo da lugar al efecto "B"- ello sugiere relación causal entre "A" y "B". La especificidad implica que una causa conduce a un único efecto, no a efectos múltiples; cierta especificidad aumenta la verosimilitud de la relación causal.



Especificidad de la asociación

La analogía postula que asociaciones causales similares pueden producir enfermedades similares. Ej: Si un fármaco puede ocasionar asma, quizá otro también pueda.

G. EVIDENCIA EXPERIMENTAL (EXPERIMENTO O CESACIÓN DE LA EXPOSICIÓN) (5MIR):

La demostración experimental es la prueba más sólida demostrativa de causalidad (4MIR), pero puede no ser posible realizar el tipo de estudio que se requeriría para ello.



©Curso Intensivo MIR Asturias



ATENCIÓN

¡Ojo!: que la causa sea vista posterior a una enfermedad no quiere decir que no pueda producir dicha enfermedad en los casos en que la precede (ej. un cardiópata tiene limitación de su actividad física y eso lo hace sedentario, pero eso no descarta que el sedentarismo vaya a ser un factor causal de la enfermedad cardiovascular).

La evidencia experimental es la prueba más sólida demostrativa de causalidad, fundamentalmente en forma de ensayo clínico aleatorio.

Una forma de salvar este problema es: si un factor produce un efecto determinado (enfermedad), este efecto debería cesar cuando desaparece el factor. Ej cáncer de mama-dieta grasa es una asociación que se postula como causal: apoyaría esta relación si, en un estudio experimental (ensayo clínico aleatorio), mujeres con dietas bajas en grasa, presentaron una menor incidencia de cáncer de mama.

Más que como criterio puede considerarse como un test de la propia hipótesis causal, dándole a la misma robustez.

repeMIR

El estudio clínico aleatorio evalúa fielmente la asociación causal entre un factor de riesgo y una enfermedad. (5+)

MIR 02 (7430): La mejor forma de verificar una hipótesis en epidemiología es a través de:

1. Un estudio descriptivo.
2. Un estudio experimental.*
3. Un estudio caso-control.
4. Un estudio de cohortes.
5. Un estudio transversal.

Criterios clásicos de causalidad de Bradford-Hill

De validez interna (propios del estudio):

- Fuerza de asociación: intensidad de relación.
- Secuencia temporal: causa precede al efecto.
- Efecto dosis-respuesta: mayor riesgo a mayor dosis y/o tiempo de exposición.

De coherencia científica (en sintonía con conocimientos científicos aceptados del momento):

- Consistencia: resultados reproducibles y constantes.
- Plausibilidad biológica: coherente con conocimientos actuales de la enfermedad.
- Especificidad de asociación (y analogía): A sólo si B, B sólo si A.
- Evidencia experimental/cesación de exposición: comprobación mediante ensayo clínico aleatorio.

repeMIR

No existen criterios únicos, ni necesarios ni suficientes (1+)

REGLA NEMOTÉCNICA

CRITERIOS DE VALIDEZ INTERNA

- **SE**cuencia **TE**mporal
- **FUE**rza de la asociación
- **E**fecto **DO**sis **R**espuesta

Sete fue un hedor (interno)



REGLA NEMOTÉCNICA

CRITERIOS DE COHERENCIA CIENTÍFICA

- **C**onsistencia, **CO**herencia
- **PLA**usibilidad biológica (credibilidad)
- **ESP**ecificidad de asociación, **A**nalogía
- Evidencia **experimental**

Co pla española experimental



2.3. Otros criterios de causalidad

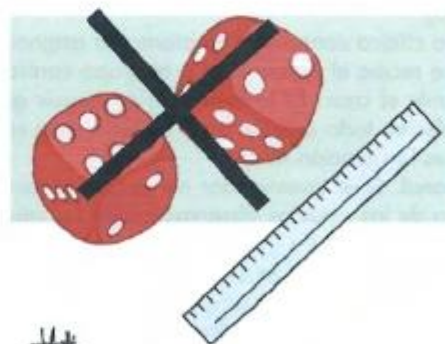
A. DESCARTE DE EXPLICACIONES ALTERNATIVAS:

Cuando se valora la relación entre un factor (presumiblemente causal) y un efecto (enfermedad) tenemos siempre que considerar la posibilidad de haber cometido algún tipo de sesgo, que dicha asociación se deba a algún factor de confusión o que se deba simplemente al azar (todas ellas explicaciones de la realidad alternativas de la causal), y por lo tanto que no exista esa asociación causal.

Por este motivo, algunos autores consideran primero la ausencia sesgos, factores de confusión y de azar (en este orden), en la evaluación de una hipótesis causal, y, si realmente no existe ninguno de estos criterios negativos, eso ya en sí mismo es un criterio importante de que nuestra asociación puede ser causal.

B. CRITERIO DE INDEPENDENCIA:

Es un criterio que se tiene en cuenta cuando se valoran factores de confusión: la asociación vista entre un factor de riesgo y una enfermedad no tiene por qué deberse enteramente al efecto de un factor de confusión, aunque se haya detectado en el estudio.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2010

Establecer la ausencia de azar y sesgos en un estudio (incluyendo el sesgo de confusión), es un criterio de causalidad

Ej: Esto sucede así en el caso de la triple asociación de colesterol-tabaco-HTA en la cardiopatía coronaria. Los tres son factores causales y pueden comportarse como factores de confusión en un estudio, pero el colesterol será independiente si mantiene en cierto grado su efecto (sobre la HTA) tras haber controlado el efecto de la variable "tabaco" en el estudio.

C. CALIDAD DE LA EVIDENCIA (en la que apoyar recomendaciones en la práctica clínica):

Con dicho criterio jerarquizamos los diferentes tipos de estudios en función de su validez interna y la fuerza con que demuestran causalidad (grado en que controlan variables extrañas).

De más a menos: ensayo clínico > cohortes > casos y contro-

casos>informe de un caso... Es importante a la hora de **valorar la aplicabilidad clínica** de lo recomendado por un estudio (¿nos fiamos de él? ¿en qué grado?). Y así un estudio ecológico tiene **menor validez que los estudios analíticos (casos y controles y cohortes)** (MIR).

MIR 01 (7176): ¿Cuál de los siguientes estudio tiene **MENOS validez para** evaluar la existencia de una **relación causal entre un posible factor de riesgo y una enfermedad?**:

1. Estudio de casos y controles.
2. Estudios de casos y controles anidado en una cohorte.
3. Estudio ecológico o correlacional.*
4. Estudio de cohortes prospectivo.
5. Estudio de cohortes retrospectivo.

3. Tipos de estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos pueden clasificarse según varios criterios:

A. SEGÚN SU FINALIDAD PUEDEN SER:

- **Descriptivos**, si tienen como finalidad recoger las características de las variables que se están estudiando en la población, bien de persona, lugar o tiempo.
- **Análítico**, si estudia una posible relación causa-efecto.

B. SEGÚN LA PERSPECTIVA:

- **Transversal**. Se estudian las variables de una población en un momento determinado (realizando un "corte temporal"). Lo que se mide en este tipo de estudios es la prevalencia (número de casos en un momento determinado), y dado que se estudia un único momento de la población, es imposible establecer secuencias temporales. Es una "instantánea" de la situación.
- **Longitudinal**. Se analiza un periodo de tiempo. Puede servir para establecer una secuencia temporal, y lo que se mide es la incidencia (casos nuevos en un cierto tiempo). Es una "película" de la situación.

C. SEGÚN LA ASIGNACIÓN DE FACTORES DE ESTUDIO:

- **Experimental (ensayo clínico)**. Si el investigador asigna el factor que se estudia (por ejemplo, un tratamiento) a los distintos grupos. Pueden darse distintas situaciones:
 1. **Ensayo clínico no controlado**. No hay grupo de control (p. ej. se estudia un grupo antes y después de un tratamiento).
 2. **Ensayo clínico controlado**. Existe un grupo de control, sin el factor que se estudia (por ejemplo, un grupo sin tratamiento).
 3. **Ensayo clínico controlado aleatorio**. La asignación al grupo que recibe el tratamiento o al grupo control se realiza mediante el azar. Es la forma de conseguir grupos comparables en todo excepto en el factor que se estudia y por tanto es la situación ideal.
- **Observacional**. Si el investigador no asigna el factor de estudio. Dentro de los estudios observacionales los grupos del estudio se pueden crear:
 1. Teniendo en cuenta la exposición a un factor de riesgo (estudio de cohortes). Se investiga en cada grupo (expuestos y no expuestos) la frecuencia con que se desarrolla un determinado efecto.
 2. Teniendo en cuenta la presencia del "efecto" (por ejemplo la enfermedad; estudio de casos y controles). Se investiga cada grupo (enfermos y no enfermos) la frecuencia con que se presenta un determinado factor de riesgo.



ATENCIÓN

¡OJO! No es lo mismo estudio de cohortes que estudio prospectivo. Sigue leyendo...

D. SEGÚN EL MOMENTO DE INICIO DEL ESTUDIO:

- **Prospectivo**. El inicio del estudio es anterior a la recogida de los datos. (El investigador "mira hacia adelante"). Por ejemplo, la mayoría de estudios de cohortes son prospectivos (se crean dos grupos de expuestos y no expuestos y se comprueba el de-

sarrollo de enfermedad o "efecto" después del inicio del estudio. Pero existen estudios de cohortes retrospectivas: un estudio con un grupo sometido a la radiación de la bomba de Hiroshima (1945) y otro no sometido a la radiación, donde se investiga el desarrollo de leucemias en los 20 años siguientes (1965) pero que se ha iniciado en 1995 con datos de un registro histórico.

- **Retrospectivo**: El inicio del estudio es posterior a la recogida de los datos (el investigador "mira hacia atrás"). Los estudios de casos y controles son retrospectivos: tenemos un grupo de casos y otro de controles e investigamos la presencia de un factor de riesgo en el pasado.

MIR 01 (7178): Si identificamos en la práctica habitual dos grupos de sujetos, uno expuesto a un fármaco o agente etiológico (por ejemplo, usuarias de contraceptivos orales) y otro no expuesto a este agente (por ejemplo, mujeres que utilizan otros métodos de contracepción) y los seguimos a intervalos regulares de tiempo para comparar la incidencia de tromboembolismo venoso entre uno y otro grupo, estamos planteando un:

1. Estudio de cohortes.*
2. Ensayo clínico secuencial.
3. Estudio caso-control.
4. Ensayo clínico pragmático.
5. Estudio ecológico.

MIR 01 (7175): Si identificamos en la práctica clínica habitual pacientes con agranulocitosis y comparamos su exposición a fármacos con la de un grupo de individuos de características similares pero que no padecen la enfermedad, estamos planteando un:

1. Estudio de cohortes.
2. Ensayo clínico secuencial.
3. Estudio caso-control.*
4. Ensayo clínico pragmático.
5. Estudio ecológico.

MIR 03 (7696): Identificamos en la práctica clínica habitual una población definida de pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a un tratamiento con metotrexate, y que según criterio clínico reciben tratamiento o bien con etanercept o bien con infliximab. Seguimos la evolución de la respuesta clínica de la enfermedad a largo plazo con el objetivo de realizar una comparación entre ambos grupos. En este caso estamos planteando un:

1. Estudio de cohortes.*
2. Estudio coste-efectividad.
3. Estudio caso-control.
4. Ensayo clínico pragmático o naturalístico.
5. Estudio ecológico.

MIR 03 (7699): Señale la respuesta correcta. Un estudio en el que se seleccionan dos grupos de sujetos, uno formado por enfermos y el otro por personas libres de la enfermedad de interés, en el que se compara la exposición a posibles factores de riesgo en el pasado es un:

1. Estudio retrospectivo de doble cohorte.
2. Ensayo de campo.
3. Estudio retrospectivo de una serie de casos.
4. Estudio transversal.
5. Estudio de casos y controles.*

4. Medicina basada en pruebas

En los últimos años se ha intentado que las decisiones y actos médicos tengan una base científica. Con este fin se ha desarrollado la Medicina Basada en Pruebas (Evidence Based Medicine). Existe una escala que clasifica la "evidencia científica" que se puede extraer de un determinado estudio:

- Ia Pruebas obtenidas de meta-análisis de estudios controlados y aleatorizados
- Ib Pruebas de al menos un estudio controlado y aleatorizado
- Ila Pruebas de al menos un estudio controlado no aleatorizado
- Ilb Pruebas de al menos un estudio cuasiexperimental
- III Pruebas de un estudio no experimental descriptivo, como

estudios comparativos, estudios de correlación, y estudios de casos y controles

- IV Pruebas de informes u opiniones de comités de expertos, o experiencia clínica de autoridades respetables.

Evidencia fuerte

- Meta-análisis
- Ensayo clínico controlado aleatorio
- Ensayo clínico controlado no aleatorio
- Ensayo clínico no controlado
- Estudio de cohortes
- Estudios de casos y controles
- Estudios de corte transversal
- Series de casos
- Estudio de un caso

Evidencia débil

MIR 10 (9470): Para determinar la efectividad de un tratamiento quirúrgico comparando dos técnicas diferentes, el tipo de diseño que ofrece la mayor "evidencia científica" es:

1. Un estudio controlado aleatorizado de 50 pacientes.*
2. Una serie de casos de un único centro con 475 pacientes.
3. Un estudio de cohortes de 50 pacientes.
4. Un estudio con casos y controles de 100 pacientes.
5. Los consejos dados por un panel de expertos mundiales en base a su experiencia personal.

5. Principios éticos

Los principios éticos que has de regir en un estudio científico son el de autonomía, el de beneficencia y el de justicia.

5.1. Autonomía

La autonomía es la capacidad de una persona para decidir por ella misma. Está disminuida en caso de inmadurez o incapacidad psíquica e ignorancia.

El consentimiento informado es el documento en el que el paciente reconoce haber recibido y comprendido la información referente a un procedimiento diagnóstico o terapéutico.

En un estudio científico debe firmarlo cualquier individuo que participe, independientemente del grupo en que se incluya (MIR). Los individuos que no lo firmen no deben participar en el estudio (MIR), aunque limiten la generalización de resultados (MIR). Para que sea válido debe cumplir las siguientes características:

1. **Informado:** Se debe informar al paciente sobre todos los aspectos del estudio antes de incluirlo en él (MIR).
2. **Comprendido:** Se debe informar en términos comprensibles (MIR) y dejando un periodo de reflexión.
3. **Competente legalmente:** En caso de menores de edad o incapaces se recabará el consentimiento de su representante legal.
4. **Voluntario.** (MIR) Es decir, sin coerción.

MIR 03 (7629): El tratamiento antirretroviral en un paciente VIH+ con carga viral de 575.000/mm³ y una cifra de linfocitos de CD4 de 450/mm³:

1. Es obligado.
2. Sólo estaría indicado si la carga viral fuera superior a 1 millón de copias/ml.
3. En ningún caso se prescribiría si los CD4+ son >200/ml.
4. Está indicado si el paciente lo desea.*
5. En estas condiciones sólo estaría indicado en el contexto de un estudio clínico prospectivo.

MIR 03 (7707): Si en un ensayo clínico se usa placebo ¿cuál es el proceder correcto?:

1. Por respeto a los principios bioéticos comunicárselo a los sujetos que vayan a recibirlo.
2. No comunicárselo a los sujetos ya que en caso contrario se pierde el efecto placebo.
3. Comunicárselo a los sujetos una vez concluido el estudio.
4. Comunicárselo a las autoridades sanitarias y comités éticos, y, si estos lo aprueban, los sujetos que participan en el estudio no deben conocer su uso para evitar la pérdida del efecto placebo.
5. Comunicárselo a los sujetos en el momento de solicitar su consentimiento para ser incluidos en el estudio.*

5.2. Beneficencia

Se debe tratar a los pacientes protegiéndolos de daños y asegurando su bienestar. Incluye el principio de, ante todo, no hacer daño (*Primum non nocere*), pero añade como objetivos obtener el máximo beneficio con los riesgos mínimos.

5.3. Justicia

Se debe tratar a todos los seres humanos con consideración y respeto, sin establecer diferencias y distribuyendo los beneficios y las cargas de la investigación equitativamente, buscando el beneficio de todos. Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios no han de ser discriminatorios, y no se deben incluir poblaciones vulnerables a no ser que el estudio sólo pueda realizarse en ellas.



REPASO

No hay que confundir ...

con ...

Variable cuantitativa: Pueden ser discretas o continuas.

Variable cualitativa: Pueden ser nominales u ordinales.

Asociación: Relación entre variables *significativamente* distinta de la que se explicaría por azar. *No implica causalidad.*

Causalidad: Se determina mediante un conjunto de criterios, ninguno de ellos necesario ni suficiente. Si un estudio no detecta asociación, esto *no excluye* causalidad.

Efecto dosis-respuesta: Es un criterio de causalidad. El riesgo de enfermar aumenta con mayor nivel y/o tiempo de exposición.

Respuesta a un tratamiento: No es criterio de causalidad.

Consistencia: Mismos resultados por distintos investigadores

Plausibilidad: En sintonía con los conocimientos actuales de la enfermedad



RESUMEN DE PRINCIPIOS DEL RAZONAMIENTO ESTADÍSTICO

1. DEFINICIÓN DE ESTADÍSTICA

- La **Estadística** es el conjunto de métodos necesarios para recoger, clasificar, representar y resumir datos, así como para hacer inferencias –extraer conclusiones- objetivas y científicas a partir de ellos. Así podemos dividirla en dos grandes apartados: Estadística Descriptiva y Estadística Inferencial.
- La **Estadística Descriptiva recoge, sistematiza y representa los datos** observados de un fenómeno a estudio, caracterizando su comportamiento a través de una serie de medidas (básicamente, su tendencia central y su variabilidad). La **Estadística inferencial extrae conclusiones** que proporcionen criterios para la toma de decisiones clínicas o sirvan para identificar nuevas preguntas a investigar. De esta forma, la estadística descriptiva nos ofrece datos que apuntan a ciertas conclusiones y la inferencial nos dirá si esas conclusiones son correctas o no, calculando la probabilidad de acierto o error.
- Dos son las aplicaciones fundamentales de la inferencia estadística: a) Estimación de medidas poblacionales (glucemia media poblacional); y b) Contraste de hipótesis, que se ocupa del estudio de comparaciones (eficacia de tratamientos) y asociaciones (tabaco-cáncer).

2. VARIABLES

- Una variable puede definirse como una característica observable y medible, que puede adquirir diferentes valores, y que representa el concepto que se quiere investigar. Se clasifican en: a) variables cuantitativas: discretas o continuas; y b) variables cualitativas: nominales u ordinales.
- Las variables cuantitativas discretas sólo pueden tomar ciertos valores numéricos, habitualmente números naturales o enteros, sin posibilidad de adoptar valores intermedios (nº de hijos en una familia), mientras que las cuantitativas continuas pueden tomar cualquier valor numérico (estatura, peso).
- Las variables cualitativas ordinales adquieren atributos que siguen algún tipo de gradación ordenada (intensidad del dolor (sin dolor, dolor leve, moderado e intenso MIR). Sin embargo, las variables cualitativas nominales no mantienen entre sí ningún orden de sucesión o progresión (grupos sanguíneos A, B, AB, O). Cuando sólo existen dos posibilidades, hablaremos de variable dicotómica (éxito versus fracaso).
- En otras ocasiones nos interesa saber si dos (o más) variables están o no asociadas, es decir, si la variabilidad de una variable se sigue de una variabilidad en la otra variable, y esto no se debe al azar (identificar factores de riesgo). Se distingue entonces entre: a) variables asociadas o dependientes (existe alguna relación entre las variables estudiadas); y b) variables no asociadas o independientes (dicha relación no existe).

3. ASOCIACIÓN Y CAUSALIDAD

3.1. ASOCIACIÓN ≠ CAUSALIDAD

- La asociación no implica causalidad (2MIR). Existe la posibilidad de observar asociaciones sin que exista relación causal subyacente (dedos amarillos y carcinoma de pulmón son variables asociadas, y no por ello los dedos amarillos son causa de cáncer).

3.2. CRITERIOS DE CAUSALIDAD

- Para determinar una relación causal se acude a evaluar una serie de criterios epidemiológicos de causalidad, sobre los cuales se realiza una valoración conjunta. No existen criterios únicos, ni necesarios ni suficientes (MIR). Los criterios más habitualmente utilizados son los propuestos por Bradford-Hill:

A. FUERZA DE ASOCIACIÓN (5MIR) (MAGNITUD, INTENSIDAD DE LA ASOCIACIÓN O TAMAÑO DEL EFECTO):

- A mayor intensidad de la relación entre dos variables, mayor es la probabilidad de que exista una relación causal entre ambas. Miden fuerza de asociación el riesgo relativo (RR) y odds ratio (OR) (cuanto mayor sea el RR y la OR mayor será la fuerza de asociación). Sin embargo, una asociación débil puede ser causal y una asociación muy fuerte puede deberse a un factor de confusión.

B. SECUENCIA TEMPORAL (4MIR) (TEMPORALIDAD):

- La causa debe preceder al efecto (aunque es difícil demostrarlo). Es el único criterio considerado por algunos autores como necesario.

C. EFECTO DOSIS-RESPUESTA (3MIR) (GRADIENTE BIOLÓGICO):

- Cuanto mayor es el tiempo o dosis de exposición al factor, mayor es el riesgo de enfermedad. ¡Ojo! el término "dosis-respuesta", no se refiere a "respuesta al tratamiento", este no es ningún criterio de causalidad (MIR).

D. CONSISTENCIA (MIR):

- Los resultados de un estudio deben mantenerse constantes y ser reproducibles.

E. PLAUSIBILIDAD BIOLÓGICA (5MIR):

- La relación causal sugerida debe mantener la línea de los principios científicos aceptados en el momento.

F. ESPECIFICIDAD DE LA ASOCIACIÓN Y ANALOGÍA:

- Si la relación entre un factor A y un efecto B es específica, sucederá que "B" sólo ocurre si se da "A" y la "A" sólo da lugar al efecto "B". La especificidad implica que una causa conduce a un único efecto, no a efectos múltiples (raro, salvo enfermedades infecciosas). La analogía postula que asociaciones causales similares pueden producir enfermedades similares. Algunos autores describen otro criterio, la coherencia, como sumación de los criterios de analogía y plausibilidad.

G. EVIDENCIA EXPERIMENTAL (EXPERIMENTO O CESACIÓN DE LA EXPOSICIÓN) (6MIR):

- La demostración experimental es la prueba más sólida demostrativa de causalidad (5MIR), pero puede no ser posible realizar el tipo de estudio que se requeriría para ello. Si un factor tiene un efecto determinado (enfermedad), este efecto debería cesar cuando desaparece el factor.

3.3. OTROS CRITERIOS DE CAUSALIDAD

A. DESCARTE DE EXPLICACIONES ALTERNATIVAS:

- Ante toda asociación supuestamente causal es preciso descartar primero que dicha asociación se deba a algún sesgo, factor de confusión o que se deba simplemente al azar.

B. CRITERIO DE INDEPENDENCIA:

- Es un criterio que se tiene en cuenta cuando valoramos factores de confusión: la asociación observada no tiene porqué deberse enteramente al efecto de un factor de confusión cuando éste exista; podría haber algo más (una relación causal independiente del factor de confusión).



C. CALIDAD DE LA EVIDENCIA (en la que apoyar recomendaciones en la práctica clínica):

- Se jerarquiza los diferentes tipos de estudios en función de su validez interna y la fuerza con que demuestran causalidad: **ensayo clínico (el mejor)**>cohortes>casos y controles>transversal>de riesgo agregado>serie de casos>informe de un caso. Y así un estudio ecológico tiene menor validez que los estudios analíticos (casos y controles y cohortes) (MIR).

4. TIPOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

- **Descriptivos**, si tienen como finalidad recoger las características de las variables que se están estudiando / **Análítico**, si estudia una posible relación causa-efecto.
- **Transversal**. Se estudian las variables de una población en un momento determinado. Se mide la prevalencia. / **Longitudinal**. Se analiza un periodo de tiempo. Se mide la incidencia (casos nuevos).
- **Experimental (ensayo clínico)**. Si el investigador asigna el factor que se estudia. Puede estar controlado o no. El grupo control puede elegirse de modo aleatorio o no.
- **Observacional**. Si el investigador no asigna el factor de estudio:
 - **Estudio de cohortes**. Se investiga en cada grupo (expuestos y no expuestos) la frecuencia con que se desarrolla un determinado efecto.
 - **Casos y controles**. Se investiga cada grupo (enfermos y no enfermos) la frecuencia con que se presenta un determinado factor de riesgo.
- **Prospectivo**. El inicio del estudio es anterior a la recogida de los datos. (El investigador "mira hacia adelante"). / **Retrospectivo**: El inicio del estudio es posterior a la recogida de los datos (el investigador "mira hacia atrás").

5. MEDICINA BASADA EN PRUEBAS

<i>Evidencia fuerte</i>
Meta-análisis
Ensayo clínico controlado aleatorio
Ensayo clínico controlado no aleatorio
Ensayo clínico no controlado
Estudio de cohortes
Estudios de casos y controles
Estudios de corte transversal
Series de casos
Estudio de un caso
<i>Evidencia débil</i>

6. PRINCIPIOS ÉTICOS

- **Autonomía**. El consentimiento informado debe firmarlo cualquier individuo que participe, independientemente del grupo en que se incluya (MIR). Los individuos que no lo firmen no deben participar en el estudio (MIR), aunque limiten la generalización de resultados (MIR). Debe ser informado, comprendido, competente legalmente y voluntario.
- **Beneficencia**. Amplía el principio de no maleficencia (*primum non nocere*), incluyendo obtener el máximo beneficio con los riesgos mínimos.
- **Justicia**.



Uno de los objetivos finales del análisis estadístico es la **extrapolación** de conclusiones que sean **aplicables a poblaciones**. Sin embargo dichas poblaciones son normalmente **demasiado grandes para poder trabajar con ellas** (ej "toda España"). Es **prácticamente imposible** estudiar todas las variables necesarias en grandes grupos de personas, por ello **recurrimos al estudio de grupos más reducidos**, denominados **muestras**.

Para ello se reúne **un grupo** (pequeño, en principio) de personas que sean "**parecidas**" a la población que nosotros querríamos estudiar **en las variables** que nos interesan. **Seleccionamos aquellos más representativos**. **Toda muestra** ha de representar fielmente la población de la que se extrae, de forma que **estudiando nuestra muestra "sea como" estudiar a toda la población** en sus variables epidemiológicas más importantes.

Definir **cuál es la población de estudio**, cuál es el **tamaño necesario para las muestras** y qué **técnica de muestreo** utilizaremos para su extracción son labores de la **bioestadística** que abordaremos a continuación.

1. Población y muestra

Ante cualquier estudio nos planteamos siempre tres niveles de población:

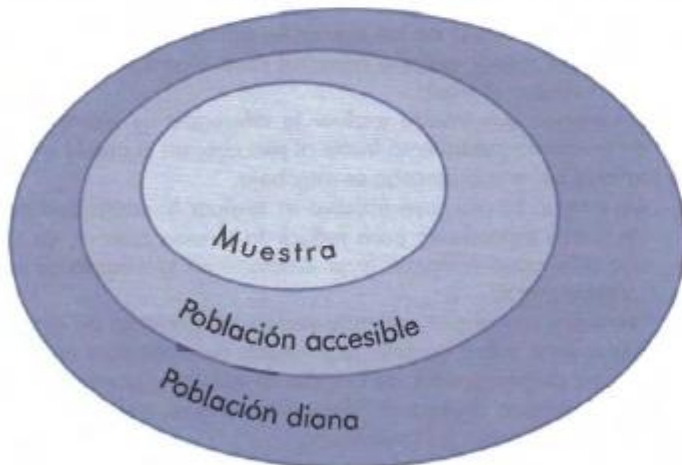
A. POBLACIÓN DIANA:

Se trata de aquella **población -grande-** a la que **se refiere el objetivo del estudio** (las mujeres españolas del ejemplo anterior), y a la que queremos **generalizar los resultados** del estudio. Es el término poblacional **más amplio**.

Pero, **¿tenemos fácil acceso a los datos de esta población?** ¿tenemos **registradas** a todas las mujeres españolas para seleccionar nuestra muestra? Probablemente **no**. Necesitamos **una población que conozcamos**; se trata de una **cuestión práctica**.

B. POBLACIÓN ACCESIBLE O DE ESTUDIO:

Es un subconjunto de la **población diana**, y tiene la **ventaja** de que **sus datos** son **accesibles**, fáciles de conocer. Existen diferentes **registros** o **circunstancias** que facilitan la colaboración, la calidad de los datos y el seguimiento. **Registros como** censos, listas electorales, padrón... y **circunstancias como** embarazadas que acuden a un hospital, drogadictos que acuden a un centro de rehabilitación, etc. **¿Sería fácil** conocer datos de todos los drogadictos o de todas las embarazadas de otra forma?



Existen tres niveles de población: muestra, población accesible y población diana

C. MUESTRA:

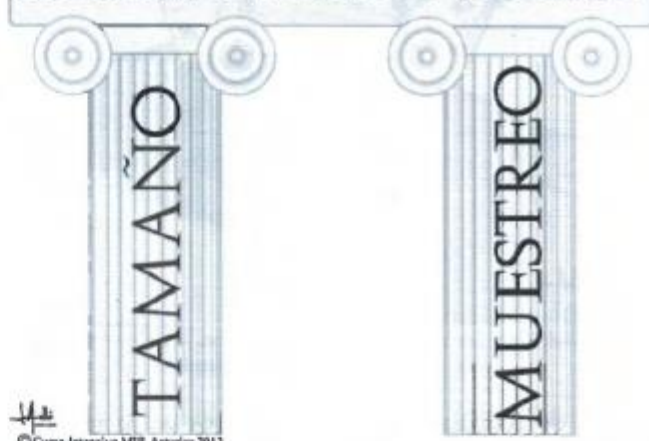
Es el grupo limitado de individuos que **realmente vamos a estudiar**.

De nuevo es un subconjunto del anterior. Seleccionamos sujetos con la finalidad de que este nuevo grupo de sujetos **represente a la originaria población diana** en sus características y variables.

Sin duda la característica más importante de una muestra es su **representatividad**, de la que depende la posibilidad de **generalizar a la población diana las conclusiones alcanzadas**. La representatividad depende de los **dos factores** más importantes que **caracterizan una muestra**:

- Tamaño muestral**, número de individuos que integran la muestra.
- Técnica de muestreo**, método que se utilizó para elegir a sus integrantes.

REPRESENTATIVIDAD



La representatividad de una muestra se apoya sobre dos aspectos fundamentales: el tamaño muestral y la técnica de muestreo

Si alguno de estos dos aspectos **se realiza incorrectamente**, la representatividad de la muestra **no se puede garantizar**, y la validez externa del estudio queda comprometida: es decir, los resultados obtenidos pueden ser válidos para la muestra, pero no son generalizables a la población diana ni a ninguna otra población.

2. Tamaño muestral

El tamaño muestral es el **número exacto de sujetos** que componen la muestra y debe ser **óptimo** tanto para los objetivos de nuestro estudio como para las **condiciones particulares** que se dan y se asumen en él:

- un número **insuficiente** de participantes puede **impedir encontrar diferencias o asociaciones buscadas**, y concluir **erróneamente** que no existen (estudio con **insuficiente potencia**);
- un número **excesivo** de sujetos **encarecerá** innecesariamente el estudio y **puede detectar como significativas** diferencias o asociaciones que son en realidad **irrelevantes** (y dar nuevamente un falso resultado a nuestro estudio).

El cálculo del tamaño muestral se realiza mediante **diversas fórmulas** existentes según el diseño del estudio. Básicamente son dos los **condicionantes globales** que determinan el tamaño de una muestra:

- variabilidad del fenómeno estudiado
- exigencia deseada en las estimaciones.

2.1. Factores determinantes

Desarrollaremos posteriormente los **dos aplicaciones básicas de la inferencia estadística**:

- estimación de parámetros poblacionales*** (ej. calcular cuál puede ser la **altura** media de los jóvenes españoles) y
- contraste de hipótesis** (**método estadístico** aplicable en muchas situaciones: búsqueda de **asociaciones** o estudios **comparativos, significación** estadística...).

Son distintos los **determinantes del tamaño muestral** según el caso:

A. EN ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS POBLACIONALES:

- Variabilidad de la medida que se estima, expresada por su **desviación típica** o su **varianza**. **A mayor variabilidad, mayor tamaño** muestral necesario. Ej. si deseamos conocer la altura de los niños de 8 a 10 años y en las escuelas de las que extraemos nuestra muestra observamos **una gran diferencia** en las alturas de los distintos niños, **necesitaremos estudiar más niños que si la variabilidad fuera menor**.

* Una medida de tendencia central (ej. la media aritmética) o de dispersión (ej. la desviación típica) se denomina **estadístico** cuando se refiere a los datos de una distribución muestral, y **parámetro** cuando se refiere a la población. Es decir, el **estadístico** es a la muestra lo que el **parámetro** es a la población.



© Curso Intensivo MIR Asturias

La variabilidad del fenómeno a estudio determina, junto con otros factores, el tamaño muestral necesario

2. Nivel de confianza y error α deseados en la estimación. Veremos después que el nivel de confianza es la probabilidad de que el intervalo de confianza hallado en nuestro estudio para el parámetro que se estima contenga efectivamente en su interior el verdadero valor de dicho parámetro. A mayor nivel de confianza requerido, mayor tamaño muestral necesario. Por ejemplo: intervalo de confianza 160-180 mg/dl de colesterolemia y un nivel de confianza del 95% → "Podemos tener una confianza del 95% de que el verdadero valor poblacional de la colesterolemia está entre 160-180 mg/dl"; lo que nos deja un 5% de equivocarnos. El nivel de confianza es establecido a priori por el investigador (en el diseño del estudio). Con ello se establece también la probabilidad de error tipo α (MIR): probabilidad de que el verdadero valor del parámetro estimado "caiga" fuera del intervalo de confianza calculado, que nuestra medida sea errónea. Por ejemplo, un nivel de confianza del 95% supone asumir un riesgo α del 5%. Un mayor nivel de confianza lleva implícito un menor riesgo α asumido en la estimación (son conceptos complementarios). Por lo tanto a menor riesgo α que se desee asumir, mayor tamaño muestral requerido.
3. Precisión de la estimación (MIR). Un intervalo de confianza con un nivel de confianza dado resultará con mayor o menor amplitud (distancia entre sus extremos), dependiendo del tamaño muestral. A menor amplitud deseada, es decir, mayor precisión de la estimación, más sujetos deberán estudiarse. Ej anterior: 180 menos 160 hacen 20 mg/dl de amplitud del ejemplo anterior. Si quisiéramos estrechar más (175-165mg/dl) nuestro intervalo de confianza para el mismo nivel de confianza necesitaríamos aumentar el tamaño muestral.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

4. Proporción esperada del fenómeno a estudiar (MIR). En el caso concreto de la estimación de una proporción poblacional (por ejemplo, la prevalencia de una enfermedad -¿cuál es la proporción de hipertensos en la población?), el cálculo del tamaño muestral requiere anticipar un valor esperado para la proporción poblacional que se estima. Tal valor puede tomarse de datos orientativos previos o, si no se dispone de información alguna, puede asignarse por defecto un valor de 0,5¹ (50%), en cuyo caso se obtendrá un tamaño muestral máximo.
5. Número de no respuestas (MIR) (no respondedores como pacientes que no siguen el programa, por ejemplo) debe ser pequeño, y no estar relacionado con la enfermedad que estudiamos. A mayor número esperado de pacientes que no respondan o se pierdan en el estudio, mayor habrá de ser el tamaño muestral.

MIR 04 (7970): Un investigador desea determinar la prevalencia de tabaquismo en niños de 12 años en una zona urbana mediante un estudio descriptivo. Para calcular el tamaño muestral que necesita para su estudio ya posee los siguientes datos: tamaño de la población de 12 años, porcentaje de pérdidas, la precisión con la que desea dar la prevalencia que obtendrá (por ejemplo 5%) y ha seleccionado un nivel de confianza (por ejemplo 95%). ¿Qué otro dato le falta?:

1. Estimar el error beta.
2. Estimar la proporción esperada de tabaquismo.*
3. Estimar la desviación estándar del tabaquismo.
4. Estimar el error alfa.
5. Estimar la media esperada del tabaquismo.

MIR 06 (8473): Para el cálculo del tamaño muestral en un estudio descriptivo en el que la variable de interés es dicotómica se precisa conocer los siguientes ingredientes, EXCEPTO uno:

1. Proporción esperada de la variable de interés en la población.
2. Precisión deseada del intervalo de confianza.
3. El error beta asumible por el investigador.*
4. Nivel de confianza del intervalo.
5. Fórmula para calcular el tamaño muestral para un estudio descriptivo con una variable dicotómica.

MIR 09 (9249): ¿Cuál de las siguientes situaciones sugiere que necesitará un menor tamaño muestral para alcanzar los objetivos de un ensayo clínico?:

1. Un ensayo que intenta evaluar la diferencia de mortalidad de un nuevo tratamiento frente al placebo, en el que la mortalidad del grupo placebo es muy baja.
2. Un ensayo clínico cuyo objetivo es evaluar la capacidad de un nuevo tratamiento para reducir la tensión arterial, en el que se producirá mucho error aleatorio en la medida de la tensión arterial.
3. Un ensayo en el que pretende evaluar el efecto de un inmunosupresor sobre la dosis acumulada de esteroides en pacientes diagnosticados de arteritis de células gigantes, en el que se intenta demostrar diferencias de dosis pequeñas entre ambos grupos de tratamiento.
4. Un ensayo clínico en el que usted asume una probabilidad de error alfa del 0.1 en vez del 0.05 habitual.*
5. Un ensayo clínico en el que usted pretende tener una potencia del 0.9 en vez del 0.8 habitual.

El error alfa es la probabilidad de encontrar un resultado significativo que realmente no existe. Si toleramos un error alfa mayor, nuestro estudio no es "tan bueno".

B. CONTRASTE DE HIPÓTESIS:

1. Variabilidad (3MIR) del fenómeno que se estudia, al igual que en la estimación de parámetros.
2. Riesgo α o de error tipo I (error de primera especie) (2MIR). Determina la probabilidad, asumida a priori por el investiga-

¹ Para el cálculo del tamaño muestral en este caso debemos multiplicar la proporción esperada del fenómeno a estudio por su complementario, esto es, si $P=0.3$ su complementario sería $q=0.7$. Si buscásemos el producto más alto entre todas las posibilidades (0.1 por 0.9; 0.2 por 0.8; 0.4 por 0.6...), el mayor sería 0.5 por 0.5. De ahí que ante falta de información sobre la proporción esperada obtenemos por 0.5.

dor, de equivocarse en identificar como significativa una diferencia o una asociación que en realidad no existe (el error de "ver lo que no hay"). El riesgo α que el investigador establece, determina el nivel de confianza ($1 - \alpha$) del estudio², a partir del cual una diferencia o una asociación observadas se considerarán significativas, es decir, no atribuibles al azar. A menor riesgo α o mayor nivel de significación, mayor tamaño muestral requerido (6MIR).

Intervalo de confianza de...	Error α de...
95%	5%
99%	1%

3. **Riesgo β o de error tipo II (error de segunda especie) (MIR).** Es la probabilidad asumida de equivocarse en no detectar como significativa una diferencia o una asociación que en realidad sí existe (MIR). El riesgo β determina directamente la potencia del estudio (MIR) (su complementario: $1 - \beta$), que es la capacidad del estudio para detectar diferencias o asociaciones existentes. A menor riesgo β deseada o mayor potencia del estudio, mayor tamaño muestral necesario (6MIR).

Son complementarios...

α	Nivel de confianza (estimación de parámetros poblacionales)
β	Potencia



© Curso Intensivo MIR Asturias

Recuerda que alfa y beta son errores aleatorios, no sistemáticos (sesgos)

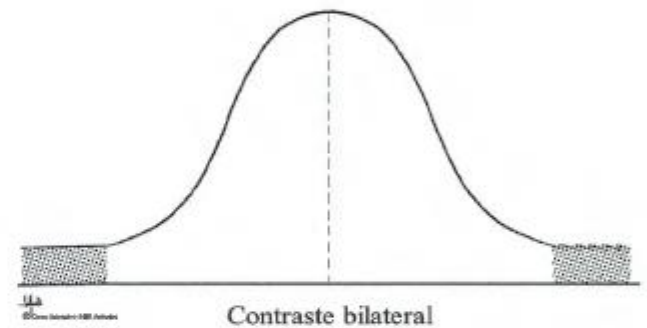
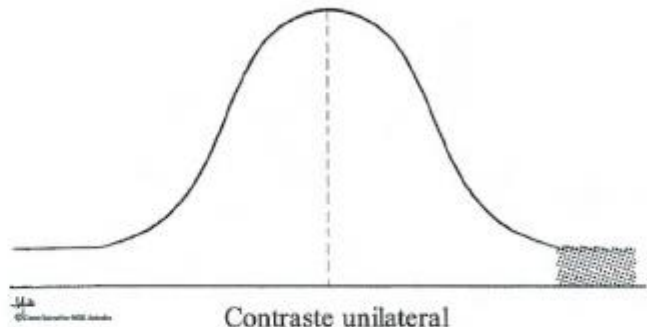
4. **Magnitud de la diferencia mínima que se desea detectar o mínima diferencia importante (MIR).** En una comparación, el investigador debe establecer la mínima diferencia que desea que el estudio detecte con el riesgo α establecido. A menor magnitud de la diferencia mínima detectable, mayor tamaño muestral necesario (5MIR). Es más fácil detectar diferencias de un 20% en las cifras de tensión arterial que una diferencia de 0.05% entre dos grupos de tratamiento antihipertensivo, por ejemplo. Requeriría mayor tamaño muestral la diferencia pequeña (0.05%).
5. **Estimación del porcentaje de pacientes que "se perderán" durante el estudio (3MIR).**

MIR 02 (7435): ¿Cuál es la forma correcta de manejar las pérdidas de pacientes en un ensayo clínico?

1. Reemplazarlos.
2. Tratar de evitarlas recordando a los pacientes su compromiso de participación en el estudio.
3. No hay un procedimiento adecuado, si se producen pérdidas dan lugar al fracaso del estudio.
4. Tener en cuenta las pérdidas previsibles al calcular el tamaño muestral.*
5. Reemplazarlos, pero asignándolos al azar a uno u otro grupo.

² Se considera en principio, en términos puristas, que el riesgo o error alfa es el complementario del nivel de confianza. Sin embargo, muchos autores utilizan indistintamente error alfa que nivel de confianza, al igual que aparece en muchas preguntas MIR.

6. En un ensayo que mide mortalidad: mortalidad encontrada en estudios previos en las diferentes alternativas (MIR).
7. **Contraste bilateral (dos colas) o unilateral (una cola) (MIR).** Los contrastes de hipótesis bilaterales o de dos colas requieren mayor tamaño muestral, porque son más exigentes. Es el caso de comparar, por ejemplo, si dos fármacos son iguales o diferentes en su eficacia considerando tanto que A pueda ser mejor que B, como que B pueda ser mejor que A (dos opciones). En el caso de un contraste unilateral o de una cola se compararía si los fármacos son iguales, o si uno de ellos en particular es mejor que el otro (A mejor que B, por ejemplo), sin valorar la opción contraria (B mejor). Por esta razón es el test de contraste unilateral requiere menor tamaño muestral, pues es menos exigente en sus hipótesis.



El contraste bilateral es más exigente que el unilateral, dado que tiene en cuenta dos posibilidades alternativas, en vez de una

MIR 05 (8222): Estamos planeando hacer un ensayo clínico para comparar la eficacia de dos antibióticos para el tratamiento de la neumonía. ¿Cuál de los siguientes datos NO es útil para calcular el tamaño de la muestra?:

1. El número de pacientes que ingresan con diagnóstico de neumonía en nuestro centro, que es de 5 a la semana.*
2. El porcentaje de pacientes que se curan con el fármaco de referencia, que en los estudios publicados es de un 85%.
3. La probabilidad de obtener un resultado falso positivo (error tipo I), que la fijamos en un 5%.
4. La proporción de pérdidas de pacientes previstas, que en otros estudios similares de la literatura era de un 10%.
5. La diferencia mínima clínicamente relevante entre los dos fármacos, que la consideramos de un 10%.

MIR 13 (10190) (191): Un Pediatra desea estudiar el sobrepeso en los niños de 14 años, según los valores del IMC (índice de masa corporal). Para estimar el tamaño muestral necesario propone un nivel de confianza del 95% y una precisión de 1 unidad de IMC. ¿Qué más parámetros necesita conocer para determinar el tamaño muestral?

1. La media del IMC en la población.
2. La varianza del IMC.*
3. La media y la desviación típica del IMC.
4. El tamaño de la población y la media del IMC.
5. La desviación típica del IMC y el tamaño de población.

C. NO DETERMINAN EL TAMAÑO MUESTRAL...

Número de sujetos disponible (3MIR) (es diferente de n° o % de sujetos que se estima que se perderán), duración del seguimiento de pacientes (MIR) o los recursos disponibles no determinan el tamaño muestral (MIR). El tipo de enmascaramiento tampoco determina el tamaño muestral (2MIR).

Mayor tamaño muestral si...		
Estimación de parámetros	Variabilidad	↑
	Nivel de confianza	↑
	Error tipo α	↓
	Precisión	↑
	Proporción esperada	50% ¹
Contraste de hipótesis	Variabilidad	↑
	Nivel de confianza	↑
	Riesgo α (error tipo I)	↓
	Potencia (1 - β)	↑
	Riesgo β (error tipo II)	↓
	Menor mínima diferencia importante ²	↑
	Contraste bilateral o unilateral	Contraste bilateral
Mortalidad esperada en cada alternativa (estudios de mortalidad)	↑	

¹Menor tamaño muestral cuanto más se aleje de 50%, sea mayor o menor, dado que sería lo mismo multiplicar 0.3 por 0.7, que 0.7 por 0.3.

²Efectivamente cuanto más pequeña sea la diferencia que queramos ver (0.05% frente a 20%) más difícil va a ser, mayor tamaño muestral necesitaremos.

En general...

Mayor tamaño muestral necesario a mayor variabilidad del fenómeno a estudio y/o mayor exigencia deseada en el estudio (tanto en estimación de parámetros poblacionales como en contrastos de hipótesis).



MIR 00 Familia (6698): En un ensayo controlado, indique cual de los siguientes factores NO condiciona el tamaño de la muestra del estudio:

1. El error aleatorio de primera especie o de tipo I (α) que se acepta en su diseño.
2. El error aleatorio de segunda especie o de tipo II (β) que se acepta en su diseño.
3. El poder estadístico del estudio.
4. El nivel de enmascaramiento de los tratamientos en estudio.*
5. La variabilidad del parámetro de medida principal.

MIR 00 (6924): ¿Cuál de los siguientes aspectos NO ha de ser considerado a la hora de calcular el número de pacientes que hay que incluir en un ensayo clínico?

1. Tipo de variable principal de respuesta.
 2. Grado deseado de protección frente a los errores de tipo I y II.
 3. Porcentaje de pacientes que previsiblemente se perderán.
 4. Tipo de enmascaramiento de los tratamientos.*
 5. Diferencia entre tratamientos que se desea detectar si existe.
- El tipo de enmascaramiento pretende evitar los sesgos de información.

MIR 01 (7197): De los siguientes factores, indique aquel que NO condiciona, a priori, el tamaño de la muestra en un ensayo clínico:

1. La magnitud de la diferencia que se intenta encontrar.
2. El nivel de enmascaramiento de los tratamientos en estudio.*
3. La variabilidad del parámetro de medida.
4. El nivel de protección frente al error de tipo I.
5. La potencia que se pretende alcanzar.

MIR 02 (7436): Queremos hacer un estudio para comprobar si un nuevo fármaco antiagregante es más eficaz que la aspirina para reducir la mortalidad cardiovascular. Para poder planificar el estudio necesitamos saber cuantos pacientes debemos incluir. ¿Cuál de los siguientes parámetros NO influye en el cálculo del tamaño de la muestra?:

1. La mortalidad cardiovascular encontrada en los pacientes tratados con aspirina en los estudios previos.
2. La proporción de pérdidas previstas.
3. La mortalidad cardiovascular esperada en los pacientes tratados con el nuevo antiagregante.
4. El número de centros que van a participar en la realización del estudio.*
5. La probabilidad de obtener un resultado falso positivo (error tipo I).

3. Técnicas de muestreo

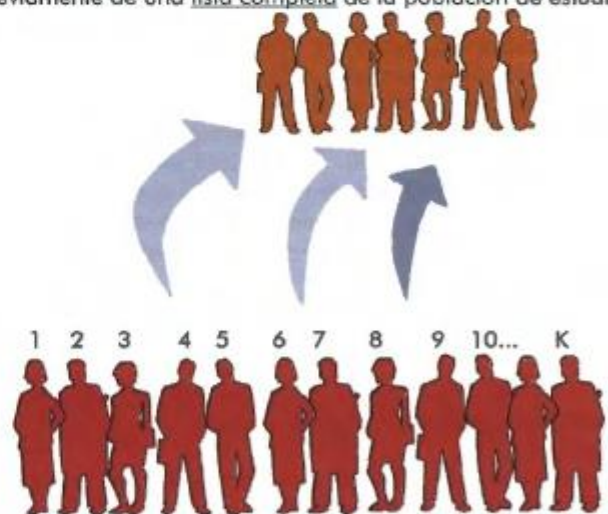
Junto con el tamaño muestral apropiado, la representatividad de una muestra depende de la aplicación de una técnica de muestreo correcta. Existen diferentes técnicas para seleccionar los sujetos que constituirán la muestra, divididas en función de que sean muestreos probabilísticos o no probabilísticos.

3.1. Muestreo probabilístico

Abarca una serie de técnicas que tienen en común utilizar algún procedimiento de selección aleatoria, de modo que todos los individuos de la población de estudio tienen una misma probabilidad de ser incluidos en la muestra, siendo ésta determinada por el azar. De este modo, es más probable que las muestras obtenidas sean representativas (MIR), y se previenen sesgos de selección (MIR).

A. MUESTREO ALEATORIO SIMPLE:

Cada individuo o unidad de muestreo tiene la misma probabilidad de ser escogido. Presenta la ventaja de ser una técnica simple, pero con el inconveniente de que requiere disponer previamente de una lista completa de la población de estudio.



En el muestreo aleatorio simple se extrae un grupo de la población aleatoriamente

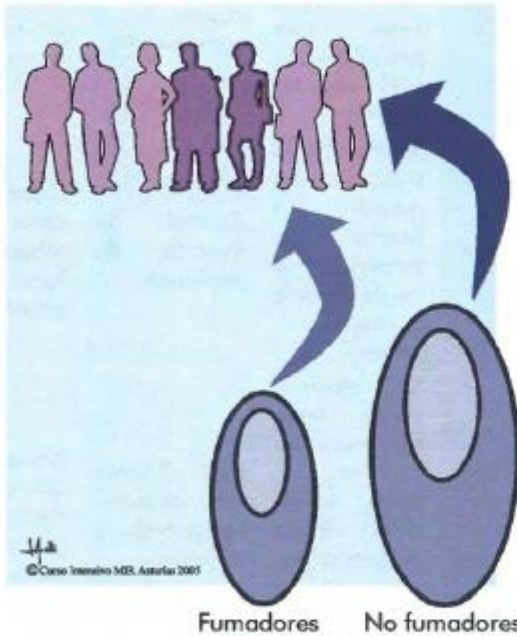
Ejemplo: extraer una muestra de cinco alumnos de una clase diciendo al azar cinco números de la lista de la clase. Todos los alumnos tienen la misma probabilidad de pertenecer a la muestra.

B. MUESTREO ESTRATIFICADO:

Es una variante del muestreo aleatorio simple. La población se divide en dos o más subgrupos (estratos) excluyentes entre sí, en función de cierta variable que interese controlar por poder ac-



tuar como factor de confusión (por ejemplo fumadores y no fumadores en estudio de cardiopatía coronaria). Seguidamente, se extrae aleatoriamente una muestra de tamaño proporcional en cada subgrupo o estrato.



Separamos a la población en función de un factor que deseamos controlar como factor de confusión, extrayendo posteriormente sujetos proporcionales al tamaño de cada grupo formado.

Es el método de aleatorización de elección cuando se pretende que un factor pronóstico se distribuya por igual en los dos grupos de tratamiento (MIR), y facilitará controlar el posible efecto del mismo como potencial factor de confusión.

MIR 02 (7433): Le encargan el diseño de un ensayo clínico en el que es muy importante que un factor pronóstico se distribuya por igual en los dos grupos de tratamiento. El método de aleatorización que usted utilizaría es:

1. Aleatorización simple.
2. Aleatorización por bloques.
3. Aleatorización estratificada.*
4. Aleatorización centralizada.
5. Aleatorización ciega (ocultación de la secuencia de aleatorización).

Ejemplo: Supongamos que se realiza un estudio acerca de consumo de alcohol y desarrollo de cardiopatía coronaria. Se podría encontrar una asociación estadísticamente significativa entre ambos términos. Sin embargo, si estratificásemos a la población según fumadores y no fumadores, encontraríamos que el consumo de alcohol y tabaco se encuentran muy ligados entre sí, de modo que la gran mayoría de consumidores de alcohol se encontraría en el grupo de fumadores, con lo cual el tabaquismo ha actuado como factor de confusión, produciendo la observación de una aparente relación entre el consumo de alcohol y cardiopatía coronaria (falsa por otra parte). Mediante un muestreo estratificado se controlaría este fenómeno de confusión.

Esta técnica presenta el inconveniente de que se precisa conocer la distribución de la variable por la que se ha de estratificar.

Control de factores de confusión

Fase de diseño:	Fase de análisis:
<ul style="list-style-type: none"> • Muestreo aleatorio (especialmente estratificado) • Emparejamiento, matching • Criterios de restricción 	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis estratificado (y técnicas de ajuste o estandarización) • Análisis multivariante (múltiples factores)

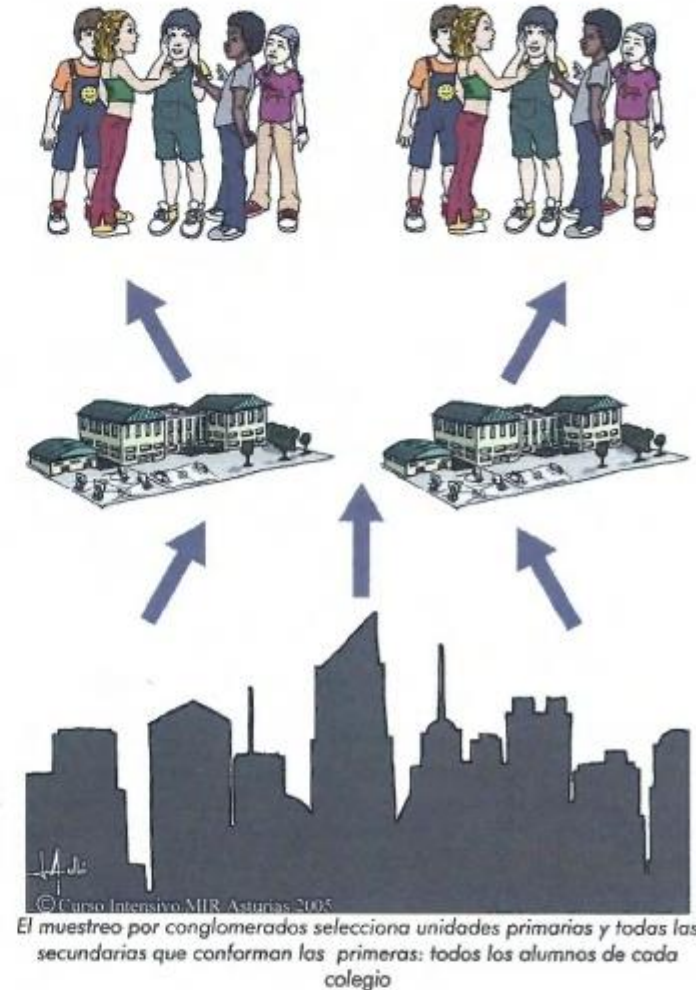
C. MUESTREO EN ETAPAS MÚLTIPLES (POLIETÁPICO):

Se seleccionan unidades primarias de muestreo de una población. Posteriormente se seleccionan, dentro de las unidades primarias, unidades secundarias, y así sucesivamente las veces que sea necesario hasta llegar a extraer los individuos de nues-

tra muestra (seleccionando el total o parte de la última unidad escogida).

Ejemplo: Si se desea estudiar la prevalencia de determinada enfermedad sobre niños en edad escolar, se pueden seleccionar escuelas (unidades primarias) y, en cada escuela, muestrear niños (unidades secundarias).

Cuando en un muestreo de dos etapas se incluyen todas las unidades secundarias (por ejemplo, si las unidades primarias son escuelas y escogemos a todos los niños en cada escuela), se denomina muestreo por conglomerados.



El muestreo en etapas múltiples tiene la ventaja de su utilidad cuando la población de estudio es grande y dispersa pero se encuentra agrupada por alguna característica, o cuando no se dispone de un listado de toda la población de estudio. Su desventaja es que complica el cálculo de parámetros poblacionales, y que puede originar un sesgo de selección si los individuos en cada unidad primaria fueran homogéneos respecto alguna de las variables estudiadas (ej: seleccionar para un estudio de altura media en población infantil un colegio con un buen equipo de baloncesto).

D. MUESTREO SISTEMÁTICO:

Se divide el total de la población de estudio entre el tamaño de muestra deseado, hallando así una constante k de muestreo. El primer individuo se elige al azar y después se elige sistemáticamente uno de cada k individuos, según algún factor que los ordene. [$k=n/N$, siendo n el tamaño muestral y N el número total de individuos de la población]



Ejemplo: Seleccionar en una organización colegial a uno de cada 10 sujetos según su número de colegiado. Como ventajas este procedimiento ofrece la simpleza de su aplicación, el poder llevarse a cabo sin precisar un listado completo de la población de estudio y el hecho de que, en poblaciones ordenadas según una tendencia determinada (por ejemplo, antigüedad en una institución), asegura una cobertura de todos los tipos. La desventaja consiste en que, si existe alguna relación entre el fenómeno a estudio y la constante de muestreo, se pueden producir sesgos de selección.

3.2. Muestreo no probabilístico

Las unidades de muestreo (individuos) se seleccionan empleando métodos en los que no interviene el azar. La desventaja común de estos métodos es que, al no tener todos los individuos la misma probabilidad de ser incluidos en el estudio, la representatividad de la muestra no está asegurada.

A. MUESTREO CONSECUTIVO:

Se selecciona a los sujetos que cumplen los criterios de inclusión especificados en el protocolo del estudio (por ejemplo, a medida que ingresan en un servicio hospitalario pacientes con la enfermedad que estudiamos). Es la técnica más utilizada en los ensayos clínicos, ya que para aplicar la medida terapéutica que se somete a evaluación (efectividad de un fármaco nuevo), no es posible conocer con anticipación qué individuos desarrollarán la enfermedad o incurrirán en los criterios de inclusión. Por ello, en general, no es posible la aplicación de una técnica de muestreo aleatorio en los ensayos clínicos.

No debe confundirse esto con la asignación aleatoria a los grupos de estudio (grupo de casos o grupo control) que se hace sobre los participantes seleccionados para el ensayo clínico.

Ensayo clínico aleatorizado utiliza...

Muestreo consecutivo (no probabilístico) Muestreo consecutivo (no probabilístico)

B. INCLUSIÓN DE VOLUNTARIOS:

Es preferible evitar esta técnica, ya que las personas que se ofrecen voluntariamente a la realización de un estudio suelen estar influidas por algún tipo de característica que afectará a la representatividad de la muestra (ej: pacientes hipocondríacos, preocupados por su salud).

MIR 06 (8472): ¿Cuál de los siguientes muestreos es de tipo no probabilístico?:

1. Muestreo sistemático.
2. Muestreo estratificado.
3. Muestreo de casos consecutivos. *
4. Muestreo aleatorio simple.
5. Muestreo por conglomerados.

MIR 08 (9009): Hemos realizado un estudio de investigación en una determinada área de salud en el que se han incluido 500 pacientes con hipertensión arterial mediante un muestreo de casos consecutivos. Este tipo de muestreo consiste en:

1. Escoger "a dedo" a los individuos entre la población accesible que se suponen más apropiados para participar en el estudio.
2. Dividir a la población en subgrupos de acuerdo a ciertas características, y escoger una muestra al azar de cada uno de esos grupos.
3. Enumerar cada unidad de la población accesible y seleccionar una muestra al azar.
4. Elegir a cada individuo que cumpla con los criterios de selección del estudio dentro de un intervalo de tiempo específico o hasta alcanzar un determinado número. *
5. Extraer una muestra al azar a partir de agrupaciones naturales de individuos dentro de la población.

Muestreo probabilístico: misma probabilidad al azar, mayor representatividad.

Aleatorio simple	Muestra n de población N, cada sujeto tiene una probabilidad n/N de ser elegido.	Sencillo y fácil cálculo y comprensión.	Requiere conocer listado completo.
Estratificado	Se separa la población en grupos en función de presencia o no de factor a controlar (tabaco).	Control de factores de confusión.	Debe conocerse la distribución del factor en población.
Polietápico (por conglomerados si dos unidades)	Se realizan varias fases de muestreo sucesivas hasta seleccionar todos o parte de los sujetos de la última unidad seleccionada.	Muy eficiente en poblaciones grandes y dispersas.	Complica los cálculos. Posibles sesgos de selección.
Sistemático	Se selecciona un sujeto al azar y a partir de éste, uno de cada k individuos de la población N: $k = n/N$.	No necesario listado completo. Cubre todos los tipos (en población ordenada).	Posible sesgo de selección.

Muestreo no probabilístico: distinta probabilidad, no asegurada representatividad.

Consecutivo	Pacientes que cumplen criterios de inclusión del protocolo clínico.	Técnica más utilizada en ensayos clínicos.	No se asegura representatividad.
Voluntarios	Se incluyen voluntarios.	??	No recomendado.



No hay que confundir ... con ...

Tamaño muestral:

Número óptimo de individuos para un estudio (debe calcularse).

Se calcula según el tipo de estudio, variabilidad de las distribuciones, más varios factores que decide el investigador.

Número disponible de pacientes:

Circunstancia limitante que no interviene en el cálculo del tamaño muestral.

Determinantes del tamaño muestral en:

Estimación de parámetros poblacionales: variabilidad, nivel de confianza, error α , precisión de la estimación, proporción esperada del fenómeno a estudio (máxima 0.5), número de no respuestas.

Contraste de hipótesis: variabilidad, riesgo α o error tipo I (1ª especie), riesgo β o error tipo II (2ª especie), mínima diferencia que se desea detectar, pacientes que se perderán (no responden), que el contraste sea bilateral (ó unilateral).

No determinan el tamaño muestral: número de sujetos disponible, duración del seguimiento, recursos disponibles ni tipo de enmascaramiento.

Muestreo probabilístico:

Utiliza procedimientos aleatorios.

Muestreo aleatorio simple, muestreo estratificado, muestreo en etapas múltiples, muestreo por conglomerados, muestreo sistemático.

Muestreo sistemático:

Técnica de muestreo probabilístico. Se elige uno de cada k individuos.

Muestreo no probabilístico: No interviene el azar. Muestreo consecutivo, inclusión de voluntarios.

Muestreo consecutivo:

Técnica de muestreo no probabilístico. Se eligen individuos según criterios de un protocolo.

Intervalo de confianza: intervalo de valores de la variable que incluye con alta probabilidad el valor verdadero estimado (media poblacional).

Nivel de confianza: probabilidad que se tiene de que el intervalo de confianza calculado incluya el verdadero valor poblacional. Ej. 95% de nivel de confianza \rightarrow 95% de probabilidades de acierto.

RESUMEN DE MUESTREO

1. POBLACIÓN Y MUESTRA

- Se distinguen tres niveles de población:
 - **Población diana:** población grande a la que se pretende generalizar los resultados del estudio.
 - **Población accesible o de estudio:** subconjunto de la anterior en la cual tenemos datos sobre todos los individuos integrantes. Debemos seleccionar un subconjunto representativo de la misma: la muestra.
- Población muestral o muestra:** grupo limitado de individuos que realmente estudiamos. La característica más importante de una muestra es su representatividad, la cual nos permitirá generalizar los resultados muestrales a la población diana (validez externa), y dependerá fundamentalmente del tamaño muestral y la técnica de muestreo utilizados.

2. TAMAÑO MUESTRAL

- Número exacto de sujetos que componen la muestra. El tamaño muestral ha de calcularse en función de la variabilidad del fenómeno a estudio y el nivel de exigencia de nuestras estimaciones, y serán sus factores determinantes distintos según se trate de: a) estimación de parámetros poblacionales (media poblacional de colesterolemia) o b) contraste de hipótesis (búsqueda de asociación entre variables o diferencias entre tratamientos).

2.1. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS POBLACIONALES

- Variabilidad** (desviación típica y varianza de la variable estimada). A mayor variabilidad del fenómeno a estudio, mayor tamaño muestral necesario.
- Nivel de confianza** y error α (MIR) deseados en la estimación (nivel de confianza de 95% \rightarrow error α de 5%). Se establecen a priori. A mayor nivel de confianza o menor error α , mayor tamaño muestral.
- Precisión de la estimación (MIR) (mayor precisión, a menor amplitud del intervalo calculado). Si se desea mayor precisión, se requiere mayor tamaño muestral.
- Proporción esperada del fenómeno a estudio (MIR). Para calcular el tamaño muestral necesario se requiere adelantar la proporción de sujetos que van a presentar la enfermedad a estudio. Por defecto se toma la máxima: 0.5. Cuanta más se acerque a 0,5, mayor tamaño.
- Número de "no respuestas" esperado (MIR). Pacientes que se perderán en el estudio. A mayor número, mayor deberá ser la muestra.

2.2. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

- Variabilidad (2MIR) (desviación típica y varianza del fenómeno a estudio).
- Error α , tipo I o de primera especie (nivel de significación) (2MIR). Se establece a priori y determina la probabilidad asumida de equivocarse en identificar como significativa una asociación o diferencia que en realidad no existen. A menor error α , mayor tamaño muestral necesario (5MIR).
- Error β , tipo II o de segunda especie (MIR). También se establece a priori y expresa la probabilidad asumida de equivocarse en no detectar como significativa una diferencia o asociación que existen (MIR). A menor error β , mayor tamaño muestral requerido (5MIR).
- Potencia (3MIR). Complementario del error β ($1 - \beta$). A mayor potencia, mayor tamaño muestral.
- Mínima diferencia que se desea detectar en el estudio (MIR). A menor diferencia importante detectable (más difícil), mayor tamaño muestral necesario.
- En un ensayo que mide mortalidad: mortalidad encontrada en estudios previos en las diferentes alternativas (MIR).
- Contraste bilateral (dos colas) o unilateral (una cola) (MIR). El contraste bilateral es más exigente (valora la igualdad frente a dos alternativas: ser mayor o menor), por ello requiere mayor tamaño muestral. El contraste unilateral valora únicamente la igualdad (\leq) frente a la alternativa, ser mayor.
- Pacientes que se perderán en el estudio ("no respuestas") (3MIR). A mayor número previsto, mayor deberá ser el tamaño muestral calculado.
- No influyen en el cálculo del tamaño muestral: número de sujetos disponibles (3MIR), duración del seguimiento (MIR), tipo de enmascaramiento (2MIR), recursos disponibles...

3. TÉCNICAS DE MUESTREO

- Se distinguen técnicas de muestreo probabilísticas y no probabilístico. El muestreo probabilístico utiliza algún procedimiento de selección aleatoria, siendo más probable que las muestras obtenidas sean representativas y evitando sesgos de selección (MIR).

3.1. MUESTREO PROBABILÍSTICO

A. MUESTREO ALEATORIO SIMPLE:

- Sencillo y de cálculo rápido. Presenta el inconveniente de que requiere el listado completo de la población.

B. MUESTREO ESTRATIFICADO:

- Se divide a la población en función de la presencia o no de un determinado factor. Seleccionamos posteriormente un grupo proporcional de entre ambos subgrupos (con y sin factor) para obtener la muestra. Es el método de aleatorización de elección cuando se pretende que un factor pronóstico se distribuya por igual en los dos grupos de tratamiento (MIR). Su ventaja fundamental es poder controlar factores de confusión, y su inconveniente la necesidad de conocer la distribución de dicho factor en la población.

C. MUESTREO EN ETAPAS MÚLTIPLES (POLIETÁPICO):

- Se seleccionan unidades primarias, dentro de las cuales se eligen una unidades secundarias y así sucesivamente, hasta obtener la muestra, incluyendo todos o parte de los individuos de una determinada unidad de muestreo. Técnica de muestreo muy útil ante poblaciones grandes y dispersas. Sin embargo el cálculo es complejo y se pueden producir sesgos de selección. Si se incluyen todas las unidades secundarias de las primarias seleccionadas, se denomina muestreo por conglomerados.

D. MUESTREO SISTEMÁTICO:

- Se eligen sistemáticamente uno de cada k individuos de una población hasta completar la muestra requerida, siendo k la constante de muestreo (n/N). No requiere un listado completo de la población y ofrece una buena cobertura de todos los tipos de una población ordenada (organización colegial). Pueden producirse sesgos de selección (si k tiene alguna relación con el fenómeno a estudio).

3.2. MUESTREOS NO PROBABILÍSTICOS

A. MUESTREO CONSECUTIVO:

- Se seleccionan pacientes con la enfermedad que estudiamos que cumplan unos criterios de inclusión establecidos previamente en un protocolo. Método más utilizado en los ensayos clínicos.

B. INCLUSIÓN DE VOLUNTARIOS:

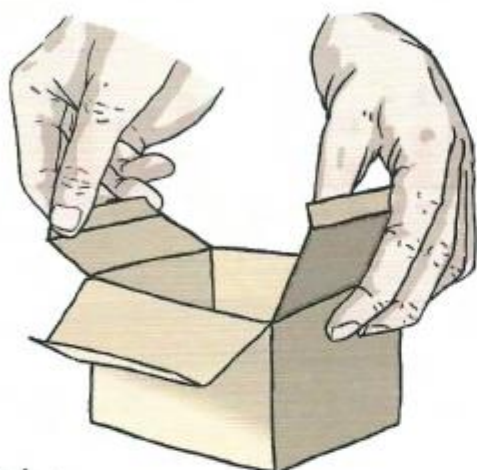
- No recomendada.

1. Validez interna y externa

La muestra debe representar a la población que se estudia, así como las variables elegidas deben representar el fenómeno objeto del estudio en esa misma población. Sólo de este modo las inferencias realizadas tienen validez. Se describen dos tipos: validez interna y externa.

A. VALIDEZ INTERNA:

Es el grado en que las conclusiones del estudio son extraídas correctamente (buena construcción y procedimiento), y soportadas con solidez por los datos obtenidos. Valida la verdad en el estudio. Es decir, los resultados son al menos ciertos en la muestra en la que hemos realizado el estudio. Es así como la validez interna permite hacer inferencias correctas sobre el efecto de un factor de riesgo en los participantes del estudio (MIR).



Julio

©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

La validez interna es el grado en que se extraen adecuadamente los datos de un estudio, y son por ello extrapolables a los individuos participantes del mismo

MIR 00 Familia (6709): Si un estudio permite hacer inferencias correctas sobre el efecto de un factor de riesgo en los participantes del estudio, diremos que tienen una buena:

1. Sensibilidad.
2. Especificidad.
3. Valores predictores.
4. Validez interna.*
5. Validez externa.

MIR 11 (9710): Se dice que un estudio observacional tiene validez interna:

1. Cuando se obtiene un resultado estadísticamente significativo.
2. Cuando el investigador ha controlado razonablemente las posibles fuentes de sesgo.*
3. Cuando el investigador no ha cometido fraude y los resultados son auténticos.
4. Cuando se ha publicado en una revista con alto factor de impacto.
5. Cuando el intervalo de confianza de la principal medida de efecto no incluye el valor nulo.

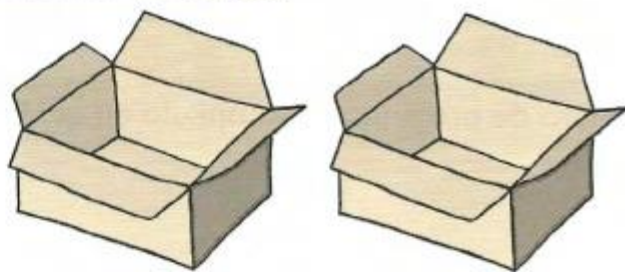
Todo fallo de procedimiento que impida que las conclusiones del estudio no sean extraídas de forma correcta afectará a la validez interna: sesgo de información (MIR) (sesgo de memoria (MIR)), utilización de grupos no comparables (MIR), sesgos por efecto de factores de confusión (MIR)...

Ejemplo: si en el estudio se debe medir la estatura de diferentes personas en centímetros, el utilizar una cinta métrica mal calibrada implica que los datos (las alturas) son ya de por sí falsos; la media y varianza serán incorrectas, por ejemplo.

B. VALIDEZ EXTERNA:

Es el grado en que las conclusiones del estudio son generalizables a la población diana. Valida las inferencias sobre la verdad

validez externa cuando se utiliza una muestra no representativa de la población general (MIR).



La validez externa valora el grado de comparabilidad y extrapolación de los resultados de un estudio a otras Poblaciones

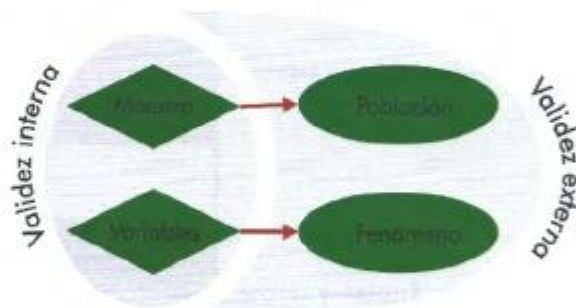
MIR 07 (8755): ¿Cuál es el principal inconveniente de las evaluaciones económicas realizadas dentro de los ensayos clínicos?:

1. La necesidad de utilizar suposiciones.
2. La baja validez interna.
3. La baja validez externa.*
4. La baja calidad de los datos de eficacia.
5. La falta de rigor científico.

Es decir, es difícil extrapolar los resultados de las evaluaciones económicas a otros estudios

Validez externa presupone validez interna, no así al contrario.

Ejemplo: si en el estudio anterior se utilizan jugadores de baloncesto para calcular la estatura media española -y si se ha utilizado una cinta métrica correctamente calibrada-, es más que probable que estos resultados, ciertos en la muestra, no sean extrapolables al resto de los españoles.



Estudiamos las variables de una muestra para poder aproximarnos al fenómeno de interés de la población. Para ello necesitamos validez interna (conclusiones del estudio bien extraídas) y validez externa (capacidad de extrapolarlas a la población u otras poblaciones)

No confundir...

Validez interna:

- Grado en que los resultados de un estudio son extraídos correctamente de sus participantes.
- Afecta a la validez interna: sesgo de memoria (sesgo de información), utilización de grupos no comparables, sesgo de confusión...

Con...

Validez externa:

- Grado en que las conclusiones de un estudio son generalizables a la población diana (u otras poblaciones).
- Afecta a la validez externa: toda alteración de la validez interna, sesgo de selección...

MIR 10 (9471): Unos investigadores realizan un estudio con pacientes diabéticos provenientes de una unidad de diabetes hospitalaria. La aplicación de los resultados del estudio a pacientes de una consulta de medicina de familia puede ser errónea por un problema de:

1. Validez interna.
2. Validez externa.*
3. Precisión.
4. Sesgo de clasificación.
5. Confusión.

C. RELEVANCIA CLÍNICA

Otro factor que interviene en que un estudio sea correcto es la relevancia clínica (que un estudio sea "estadísticamente" válido

no implica que su resultado sea clínicamente importante). En la relevancia clínica intervienen la magnitud de la diferencia, la gravedad del problema que se va a investigar, la frecuencia, la morbimortalidad que genera y su coste, entre otros factores. La relevancia clínica no es subjetiva, sino medible. Su medida es la reducción del riesgo relativo. Una reducción de más del 50% indica que el estudio realizado ha sido clínicamente relevante.

MIR 04 (7961): En la evaluación de un ensayo clínico que pretenda comparar la eficacia de un nuevo antiepiléptico en dosis crecientes individualizadas, frente a fenitoína en dosis fijas de 150 mg/día en adultos con crisis generalizadas, ¿cuál es el principal problema?:

1. Relevancia clínica.*
2. Validez externa.
3. Validez interna.
4. Reclutamiento.
5. Análisis de la respuesta.

2. Errores y sesgos

Error en estadística es un concepto amplio que incluye todo lo que falta a la verdad de la causa que fuere: por azar, por mal diseño, realización o interpretación del estudio, etc. Existen dos tipos: el error aleatorio y el error sistemático. Un sesgo es el resultado de un error sistemático.



El error aleatorio es producto del azar, mientras en los sesgos existe una tendencia hacia algún lado, por errores en la metodología del estudio

Los errores que pueden afectar a las inferencias de un estudio se pueden controlar en las fases de diseño y realización iniciales o en la fase de análisis de datos posterior.

2.1. Error aleatorio

El error aleatorio se produce al azar, y no afecta a la validez del estudio (ni interna ni externa). Pero sí reduce la precisión en las mediciones y la probabilidad de hallar una asociación verdadera entre una exposición (tabaco) y un efecto (cáncer de pulmón). El error aleatorio se debe a la variabilidad en el muestreo y a la variabilidad en las mediciones.

A. VARIABILIDAD EN EL MUESTREO:

Aunque a partir de una misma población extraigamos repetidamente muestras del mismo tamaño con la misma técnica de

muestreo, las muestras resultantes serán diferentes entre sí en algún grado. Si el muestreo ha sido correcto cualquiera de estas muestras serán representativas. Y, sin embargo, son distintas. Esto es variabilidad en el muestreo.

Ejemplo: realizamos un estudio para estimar la prevalencia de HTA en una población e imaginemos que ésta fuera, en realidad, del 20%. A nosotros nos da una prevalencia estimada de 19%, por ejemplo (buen resultado!). Si extrajéramos en varias ocasiones el mismo número de individuos de la misma población con la misma técnica de muestreo, seguramente obtendríamos valores de prevalencia ligeramente distintos (21%, 22%, 18%...), y no por ello mal calculados. Esto sería debido a la variabilidad en el muestreo (aunque todo lo hayamos hecho bien).

Para disminuir el efecto de esta variabilidad en el muestreo debemos estudiar más sujetos. El aumento del tamaño muestral disminuye el efecto del error aleatorio (MIR) y aumenta la precisión de las estimaciones.

B. VARIABILIDAD EN LAS MEDICIONES:

Además de que pueden salirnos muestras ligeramente diferentes, también aumentará el error aleatorio por la variabilidad en las mediciones del fenómeno a estudio en los diferentes individuos de una muestra. Esto se debe a que nuestras mediciones no serán perfectamente exactas, entendida la exactitud como el grado en que una medición representa el verdadero valor que está siendo medido.

Ejemplo: supongamos que un individuo mide "exactamente" 175,420 cms de altura y nosotros le tallamos tres veces consecutivas: 174 cms, 176 cms y 175 cms. Evidentemente son distintas, aunque hemos medido con esmero. Existe una variabilidad que aumentará nuestro error aleatorio.

Uno de los orígenes del error aleatorio es la precisión -siempre limitada- de cualquier instrumento de medida. La altura es una variable cuantitativa continua, pero nuestro tallímetro sólo mide centímetros (no milímetros). Por lo tanto, no es posible realizar con exactitud una medición de 175,420 cms; lo más que nos acercaremos es a 175 cms, pero nuestra variabilidad en la medición no hará error en ± 1 .

No confundir...	Con...
Variabilidad en el muestreo: <ul style="list-style-type: none"> • Las infinitas posibles muestras de una misma población, aunque todas fueran representativas, serán siempre ligeramente diferentes unas de otras. • Principal fuente del error aleatorio • Disminuye, aumentando el tamaño muestral. 	Variabilidad en las mediciones: <ul style="list-style-type: none"> • La medición de las variables tendrá una exactitud siempre limitada por los propios instrumentos de medida, y se producirán ligeras desviaciones del verdadero valor que se está midiendo. • Puede reducirse, mejorando la precisión de los instrumentos de medida.
Precisión de una estimación: es inversamente proporcional a la amplitud del intervalo de confianza; a mayor amplitud, menor precisión, y viceversa.	Exactitud: grado en que una medición representa el verdadero valor que está siendo medido.

Así pues, dada su naturaleza aleatoria, el error aleatorio no afecta a la validez interna ni externa de los estudios, pero:

- 1) reduce la precisión de las estimaciones
- 2) disminuye la probabilidad de detectar como significativas diferencias o asociaciones existentes.

El error tipo I o alfa es un error aleatorio consistente en rechazar la hipótesis nula cuando es cierta (pasarse de listo, ver diferencias entre dos tratamientos que realmente no existen). El error tipo II o beta es un error aleatorio consistente en no rechazar la hipótesis nula cuando es falsa (estar ciego).

2.2. Error sistemático (Sesgo)

Sesgo es un error sistemático en la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos.

El error sistemático (sesgo) compromete la validez (interna y externa) de los estudios (MIR). Y, dado que las variaciones que originan los sesgos son sistemáticas y no aleatorias, al aumentar

del tamaño muestral no modifica ni corrige los sesgos de un estudio (2MIR).

Error aleatorio	Error sistemático (sesgo)
No afecta a la validez	Afecta a la validez
Disminuye con el aumento del tamaño muestral	El tamaño muestral no lo modifica

Tres son los tipos de sesgo más importantes:

1. Sesgo de selección: la población de estudio no representa a la población diana. Para algunos autores incluye el sesgo de seguimiento.
2. Sesgo de información: resultado de un error en la medición de las variables.
3. Sesgo de confusión: producido por variables que actúan como factores de confusión, y que alteran la relación entre otras variables (exposición y enfermedad).

A su vez, pueden clasificarse en: a) sesgos positivos, cuando un parámetro alcanza valores superiores al real o se produce una asociación espúrea; b) sesgos negativos, cuando la estimación hallada de un parámetro es inferior al real o se anula una asociación que verdaderamente existe; o c) sesgos que cambian el sentido de una asociación (o diferencia), cuando de factor de riesgo de una enfermedad pasa a ser un factor de protección de la misma por error.

No confundir...	con...
<p>Error aleatorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se produce al azar. • No afecta a la validez del estudio. • Reduce la precisión de las estimaciones (intervalos de confianza más amplios) y reduce la probabilidad de interpretar como significativas asociaciones o diferencias existentes. • Fuentes: variabilidad en el muestreo y en las mediciones. • Puede reducirse el error aleatorio aumentando el tamaño muestral (aumentando también la precisión de las estimaciones) <p>Precisión es la <u>ausencia de error aleatorio</u></p>	<p>Error sistemático (sesgo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se produce de forma sistemática (siempre que se realice de nuevo, si no es corregida su causa). • Afecta a la validez interna y/o externa (sesgo de selección sólo la externa; el resto los dos). • No se modifica aumentando ni disminuyendo el tamaño muestral. • Existen: sesgos positivos, negativos y que cambian el sentido de la asociación (o diferencia). • Clasificación: a) Sesgo de selección y seguimiento; b) Sesgo de información o medida; y c) Sesgo de confusión. <p>Validez es la <u>ausencia de error sistemático</u>.</p>

MIR 05 (8229): Respecto a los sesgos que pueden aparecer en un ensayo clínico, se pueden tomar distintas medidas para evitarlos. Señale la respuesta **INCORRECTA**:

1. Para evitar el sesgo de selección (diferencias sistemáticas en los dos grupos de comparación) se debe ocultar la secuencia de aleatorización.
2. Para evitar diferencias sistemáticas en los cuidados recibidos por los dos grupos de comparación (sesgo de cointervención) se debe comparar con un control histórico.*
3. Para evitar una distribución no homogénea de los principales factores predictores, conocidos o no, de la variable de resultado, se asigna aleatoriamente a los participantes a cada grupo de tratamiento.
4. Para evitar diferencias sistemáticas en los abandonos, pérdidas o cumplimiento terapéutico entre los dos grupos de comparación (sesgo de atrición), se realiza un análisis por intención de tratar.
5. Para evitar el sesgo de información (diferencias sistemáticas en la evaluación de las variables de resultado entre los dos grupos de comparación), se realiza un enmascaramiento de la intervención.

MIR 07 (8743): Una de las siguientes afirmaciones con respecto a la aleatorización es **INCORRECTA**:

1. El proceso de asignación aleatoria debe estar documentado en todos sus pasos.
2. La aleatorización permite que la asignación de cada paciente incluido en el ensayo clínico sea impredecible.
3. En el caso de un ensayo con aleatorización 1:1, todos los participantes tienen las mismas probabilidades de ser asignados a uno u otro de los grupos en estudio.
4. La aleatorización asegura totalmente la homogeneidad entre los grupos en comparación ya que este es su objetivo.*
5. Idealmente el proceso de aleatorización debe estar enmascarado para evitar sesgos en la asignación a los grupos en comparación.

2.3. Sesgo de selección

Se produce cuando algunos sujetos de la población tienen más probabilidades de ser seleccionados para la muestra, pudiendo presentar características basales diferentes en cuanto a la distribución de factores del estudio (MIR) a las encontradas en general en la población de la que son extraídos.

MIR 02 (7431): En un estudio de cohortes, cómo definiría el fenómeno que puede producir el hecho que las características basales de los distintos grupos sean distintas en cuanto a la distribución de factores de riesgo para la patología cuya aparición se quiere investigar:

1. Sesgo de selección.*
2. Sesgo de información.
3. Sesgo de observación.
4. Un error aleatorio.
5. Sesgo por presencia de factor de confusión.

Es consecuencia de un muestreo incorrecto donde la muestra seleccionada no es representativa de la población (MIR). Los sesgos de selección afectan a la validez externa de los estudios, aunque éstos tengan validez interna, dado que las conclusiones extraídas no son generalizables. En general, las técnicas de muestreo probabilístico ayudan a prevenir sesgos de selección (MIR).

El sesgo de selección se puede producir en dos momentos del estudio: a) en la formación de la población de estudio o b) por problemas durante el seguimiento de los sujetos. Algunos ejemplos:

A. EN LA FORMACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO: a. POR MALA DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN ELEGIBLE (SESGO DE INCLUSIÓN):

Por ejemplo, la selección por vía telefónica produce sesgos porque hay personas que no tienen teléfono y otras que tienen varios números. **Solución:** utilizar criterios de elegibilidad adecuados.

El ejemplo clásico es la encuesta que se realizó para pronosticar los resultados de las elecciones presidenciales de Estados Unidos en 1948. La encuesta se realizó por teléfono. Por aquel entonces sólo tenían teléfono las clases acomodadas (que votaban mayoritariamente al candidato republicano, Thomas Dewey). Ganó el candidato demócrata, Harry Truman.



Thomas Dewey



Harry Truman



Handwritten signature

© Curso Intensivo MIR Asturias

b. POR ERRORES EN LA EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA:

Por ejemplo, muchas veces los que acceden a entrar en el estudio (se requiere siempre consentimiento informado) no son similares a los que no lo hacen; esto constituye un sesgo de autoselección. *Solución*: optimizar la tasa de participación y de respuesta. Cuanto más bajas sean, mayor probabilidad de sesgo; deben ser superiores al 80%.

c. POR USO INAPROPIADO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (ESPECIALMENTE EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES):

Por ejemplo, queremos estimar la relación entre estreñimiento y cáncer de colon en un estudio de casos y controles. Para ello seleccionamos personas con cáncer (casos) y sin él (con-

troles), y preguntamos acerca del hábito intestinal ¿cuándo decimos que no tiene cáncer para entrar en "control"? Un investigador opta por un test de sangre oculta en heces y otro investigador por un enema opaco y una colonoscopia. El primero tendrá mayores errores. Algunos autores denominan a éste, sesgo de detección.



Si para detectar cáncer de colon en un estudio de casos y controles, un investigador opta por un enema opaco y otro por enema opaco y una colonoscopia, el primero tendrá mayores errores diagnósticos que el segundo

Existen dos sesgos de selección importantes con nombre propio:

• **SESGO DE BERKSON:**

Se produce cuando se selecciona la muestra en un medio hospitalario, presentando estos sujetos características distintas precisamente por estar en el hospital (están más enfermos que la población general).



© Curso Intensivo MIR Asturias

• **FALACIA DE NEYMANN (MIR):**

Se produce cuando se seleccionan casos prevalentes, en vez de incidentes, en estudios de casos y controles, siempre y cuando la exposición a estudio sea, además de factor de riesgo, un factor pronóstico de la enfermedad, es decir, que su presencia en el enfermo presuponga una mayor o menor supervivencia de vida.

De tal suerte que si se estudia un factor pronóstico que aumenta la supervivencia, será mayor la probabilidad de encontrar enfermos con ese factor de riesgo, sobrevalorando entonces la asociación de la enfermedad con dicho factor. Y viceversa, si el factor pronóstico disminuye la supervivencia, será menos probable encontrar enfermos con él, infravalorando en este caso la asociación entre la enfermedad y el factor pronóstico. Se evita tomando casos incidentes.

Ejemplo: la miocardiopatía dilatada (MD) alcohólica tiene mejor pronóstico que las de causa no alcohólica. Si se pretende hacer un estudio de casos y controles sobre la MD y se seleccionan casos prevalentes, en vez de incidentes, es muy probable que encontremos muchos más enfermos de MD de causa alcohólica que de ninguna otra, sobrevalorando la asociación entre ambas (arrojando un riesgo relativo superior al verdadero).

B. DURANTE EL SEGUIMIENTO (SESGO DE SEGUIMIENTO):

Puede clasificarse de forma separada, dentro del sesgo de selección o de información. No existe consenso en la clasificación de los sesgos. Pero debemos quedarnos con una idea clara sobre qué es el sesgo de seguimiento. Utilizaremos dos ejemplos:

a. POR PÉRDIDAS DURANTE EL SEGUIMIENTO:

Es decir, personas que dejan el estudio, donde la causa de este abandono puede estar relacionada precisamente con la exposición o el riesgo de enfermedad que valoramos. Por ejemplo, paciente que deja de acudir porque se encuentra mal (por la enfermedad). Solución: minimizar las pérdidas (¿incentivos?).

Las diferencias sistemáticas en los abandonos, pérdidas o cumplimiento terapéutico entre los dos grupos de comparación se denominan también sesgo de atrición (MIR).



Los individuos que dejan el estudio durante el seguimiento pueden producir sesgos y alterar los resultados del mismo

b. POR OBSERVACIÓN DESIGUAL EN CIERTOS SUJETOS:

Por ejemplo, realizar mayor número de pruebas diagnósticas a los sujetos expuestos que a los no expuestos en un estudio de cohortes. Parece evidente que en este caso habría mayor probabilidad de detectar enfermedad en los expuestos (mejor valorados) que en los no expuestos, incluso aunque hubiera igual o menor número de casos que en los no expuestos.

Sesgo de selección

- Selección de una muestra no representativa (algunos sujetos tienen más probabilidades de ser elegidos).
- Se corrige o reduce con muestreos probabilísticos.
- Sólo afecta a la validez externa (no a la interna).
- Clasificación: a) sesgo de selección propiamente (en la formación de la población): sesgo de inclusión, sesgo de autoselección, sesgo del trabajador sano...; b) sesgo de seguimiento (durante el seguimiento de participantes): sesgo de no-respuesta...
- Sesgo de Berkson: selección de una muestra en medio hospitalario.
- Falacia de Neyman: selección de casos prevalentes, en vez de incidentes, en estudios de casos y controles, cuando el factor a estudio es, además de factor de riesgo, un factor pronóstico de la enfermedad.
- Si este factor aumenta la supervivencia, se sobreestimarán su asociación (ej. miocardiopatía dilatada y alcohol). Si la disminuye, se infravalorará.

2.4. Sesgo de información

Todo error sistemático producido durante la medición de las variables del estudio, durante el proceso de recogida de datos. Así cuando se trata de mejorar los instrumentos de medida (para enfermedad o exposición) de un estudio se está evitando los sesgos de información o de medida (MIR).

Puede ser por: a) mala clasificación de las variables (expuesto/no-expuesto, o enfermo/no-enfermo), b) regresión a la media o c) falacia ecológica.

A. MALA CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES:

Etiquetar erróneamente la variable "enfermedad" (enfermo/no-enfermo) o la variable "exposición" (expuesto/no-expuesto al factor de riesgo) en los participantes del estudio.



Etiquetar erróneamente a un enfermo como sano significa incluir en el estudio un sesgo de información por mala clasificación de la variable "enfermedad"

Ejemplo: si a muchos sujetos que han sido fumadores en el pasado se les etiqueta de "no-fumadores" (se les ha olvidado, por ejemplo), se estaría cometiendo un sesgo de información por mala clasificación (de la variable exposición). En este caso por un sesgo de memoria.

MIR 09 (9245): Se plantea un estudio de casos y controles para investigar la asociación entre la toma de antidepresivos durante el embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas cardiacas. Con el fin de minimizar la posibilidad de un sesgo consistente en que las mujeres que han tenido un hijo con malformación recuerden mejor su posible exposición en el embarazo a medicamentos antidepresivos que las mujeres con niños no malformados, ¿cuál de los siguientes procedimientos sería el más adecuado?

1. Realizar un estudio de campo, con entrevistas directas a los casos y a los controles.
2. Realizar un estudio de corte transversal, para estimar la prevalencia de uso de antidepresivos en embarazadas.
3. Realizar un estudio en el que se obtenga de una base de datos la información sobre todas las prescripciones médicas realizadas durante el embarazo a los casos y a los controles.*
4. Seleccionar los controles mediante apareamiento (matching) con los casos.
5. Realizar un análisis por intención de tratar.

Se evitan sesgos por mala clasificación los denominados sesgos de observación, a los que son característicamente susceptibles los ensayos clínicos, debido a la subjetividad de las personas participantes (1º pacientes, 2º médicos, 3º analistas).

Se evitan mediante técnicas de enmascaramiento (MIR):

- Simple ciego (el paciente desconoce el tipo de intervención que se le administra: placebo o fármaco)
- Doble ciego (paciente y médico lo desconocen).
- Triple ciego (lo desconocen paciente, médico y analista de datos).

"EL ENMASCARAMIENTO evita los sesgos de INFORMACIÓN, (sesgo de observación)"



MIR 00 (6920): El propósito de emplear la técnica del doble ciego en un ensayo clínico es:

1. Evitar sesgos de medida.*
2. Asegurar la comparabilidad inicial de los grupos de tratamiento.
3. Evitar errores en la aleatorización.
4. Evitar sesgos de selección.
5. Asegurar la validez externa de los resultados.

Para valorar el sesgo de información se necesita un criterio de verdad, que no siempre existe. Los errores de clasificación del FR son más frecuentes que con la enfermedad.

Estos errores en la clasificación pueden producirse de forma diferencial o no diferencial entre los distintos grupos; y a su vez puede producirse también con varias variables.

a. NO DIFERENCIAL:

La proporción de veces que nos equivocamos al clasificar a los sujetos de enfermos/no-enfermos o expuestos/no-expuestos es similar en los diferentes grupos del estudio, dado que la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas son iguales en unos y en otros.

b. DIFERENCIAL:

La proporción de veces que nos equivocamos al clasificar la enfermedad y exposición es, en este caso, distinta en los diferentes grupos del estudio, dado que la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas son diferentes en unos y en otros (por ejemplo, mayor sensibilidad y especificidad en casos que en controles).

c. DE COVARIABLES:

En muchas ocasiones se estudian múltiples variables, donde unas influyen sobre otras (factores de confusión). Si cometemos errores en la clasificación de alguna o varias de ellas se puede dificultar la detección de variables que actúen como factores de confusión en el análisis.

Baste decir que un 10% de mala clasificación puede reducir a la mitad las posibilidades de detectar un sesgo de confusión; siendo virtualmente imposible ante un 30% (el ajuste es incapaz de detectar disminución del RR suficiente para sospechar que esa variable por la que hemos ajustado, sea factor de confusión).

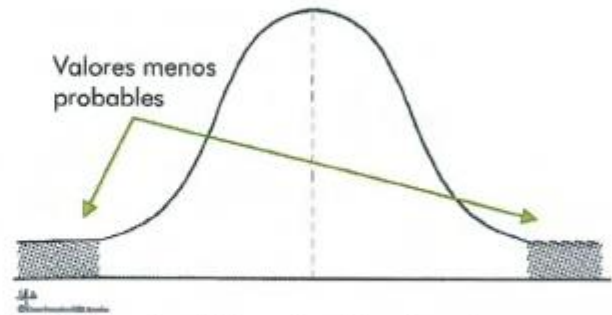
MIR 08 (9010): El sesgo amnésico que puede producirse en los estudios de casos y controles:

1. Es un sesgo de selección.
2. Es un sesgo de clasificación diferencial.*
3. Es un sesgo de clasificación no diferencial.
4. Es un sesgo de confusión.
5. No es realmente un sesgo sino un error que acontece en estudios con ancianos.

B. REGRESIÓN A LA MEDIA:

En distribuciones de variables cuantitativas continuas los valores extremos son menos probables que los valores próximos a la media, por lo que mediciones posteriores a un valor extremo inicial tienden a regresar a valores más centrales, y por ende, más probables. El efecto de la regresión a la media es mayor cuanto más extremos son los valores iniciales.

Valores más probables



En distribuciones de variables continuas los valores extremos son menos probables que los cercanos a la media

Esto es importante en la valoración de la eficacia de un tratamiento. Generalmente en medicina se tratan valores extremos de una variable continua (hipercolesterolemia, hipertensión...). Siguiendo el razonamiento, existe una tendencia natural (con o sin eficacia del tratamiento) a que las siguientes mediciones de la variable continua fueran menores, más cercanas a la media. De hecho podría postularse erróneamente que "el tratamiento es tanto más eficaz cuanto más grave sea la enfermedad (ya que los valores serían más extremos... pero también aumentaría la regresión a la media)".

C. FALACIA ECOLÓGICA:

Se produce por la propia agregación, que obliga a asumir que la exposición media de una comunidad es la misma que la que tiene cada sujeto de la misma, siendo esto una falacia. Cuanto mayor es la agregación mayor será la falacia ecológica.

Es la mayor limitación de los estudios ecológicos (en estos estudios se comparan comunidades de áreas geográficas diferentes).

Para evitarlo es recomendable comparar áreas que sean homogéneas, que tengan una distribución similar de las variables más importantes. Aún así es difícil de controlar, de forma que los resultados de estudios ecológicos no son válidos para establecer relaciones causales, aunque sí para generar hipótesis de trabajo (para otros estudios: cohortes).

Sesgo de información

- Error en la medición (recogida de datos).

2.5. Sesgo de memoria

El sesgo de memoria (recall bias, en inglés) es un sesgo típico de los estudios de casos y controles que consiste en que las personas del grupo de casos (con la enfermedad) recuerdan mucho mejor exposiciones a posibles factores de riesgo que las personas del grupo control (MIR).

MIR 13 (10197) (198): Queremos conocer si el consumo de café puede estar asociado a la malformación neonatal por lo que se diseña un estudio casos control. Se entrevista a un grupo de mujeres que han tenido niños con malformaciones y lo mismo en un grupo de madres sin hijos con malformaciones. Las entrevistas las realizarán dos entrevistadores entrenados mediante un cuestionario previamente validado. Además, los entrevistadores ignoran si la entrevistada es un caso o un control. ¿Que tipo de sesgo podemos introducir?

1. Sesgo de información.
2. Sesgo de memoria.*
3. Sesgo del entrevistador.
4. Sesgo de selección.
5. Falacia ecológica.

2.6. Sesgo del entrevistador

El entrevistador "fuerza" u orienta la respuesta del participante, consciente o inconscientemente. Para evitarlo es conveniente que el investigador desconozca la hipótesis que se desea estudiar.

2.7. Sesgo de obsequiosidad

Aquí el participante contesta lo que cree que el entrevistador desea oír. Para intentar corregir este sesgo se recomienda redactar las preguntas de un modo cuidadoso, y pedirle al entrevistado que explique o desarrolle sus respuestas.

2.8. Sesgo de respuesta invariable

El participante responde invariablemente lo mismo (por ejemplo responde siempre que sí). Típico de cuestionarios por ordenador, cuestionarios muy largos y preguntas dicotómicas.

2.9. Sesgo de falseamiento

Ocurre cuando las preguntas son consideradas por el participante como íntimas o traumatizantes, y llevan a dar respuestas falsas o incompletas.

2.10. Sesgo de cuestionario

Tiene lugar por un cuestionario confeccionado erróneamente (preguntas poco claras, dos preguntas en una, términos incomprensibles).

2.11. Sesgo o factor de confusión

Un sesgo o variable de confusión es una variable que influye sobre el resultado de las intervenciones y que no se distribuye homogéneamente entre grupos (MIR). Es un sesgo que se encuentra en la población de referencia y se produce por las relaciones que mantiene una variable, llamada fenómeno o sesgo de confusión, tanto con la variable predictora (factor de riesgo) como a la variable de efecto o desenlace (efecto o enfermedad). Los factores o variables de confusión, también conocidos como factores modificadores del efecto, pueden hacer que aparezca una asociación inexistente (sesgo positivo), que desaparezca o disminuya (sesgo negativo) o incluso que un factor de riesgo de enfermedad resulte, en el estudio, un factor protector (sesgo que cambia el sentido de la asociación).

A. REQUISITOS:

El factor de confusión debe:

- 1) ser factor de riesgo o marcador de riesgo del efecto (SMIR), independiente de la exposición, o una variable pronóstica para la enfermedad (RR u $OR \neq 1$)
- 2) asociarse a la exposición (SMIR) (RR u $OR \neq 1$)
- 3) no ser variable intermedia entre la exposición y el efecto (MIR), es decir, no ser un paso intermedio en la cadena causal entre la exposición y el efecto o enfermedad.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2008

El sesgo de confusión se asocia tanto al factor de riesgo como a la enfermedad, sin ser un paso intermedio entre ambas

MIR 00 FAMILIA (6695): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera respecto a los factores de confusión en un estudio observacional?:

1. Se asocian a una posible causa y constituyen un factor de riesgo para el efecto estudiado.*
2. Son equivalentes a los sesgos de información no diferencial.
3. Se corrigen aumentando el tamaño de la muestra.
4. Se evitan con un buen entrenamiento de los investigadores que participan en el estudio.
5. Son uno de los tipos especiales de errores aleatorios.

MIR 00 (6927): ¿Qué es una variable de confusión en un ensayo clínico?:

1. Una variable para la que no hay un procedimiento validado de medición.
2. Una variable de respuesta poco sensible y específica.
3. Una variable basal que influye sobre el resultado de las intervenciones y que no se distribuye homogéneamente entre grupos.*
4. Una variable que, por error de diseño, se mide sin que en realidad aporte información sobre la diferencia entre las intervenciones.
5. La variable con cuya medición y mediante la aplicación de las técnicas estadísticas adecuadas se puede dilucidar si los tratamientos tienen distinta eficacia.

MIR 01 (7179): En un estudio epidemiológico observacional, ¿cómo definiría el fenómeno que puede producir la existencia de una variable que se relaciona a la vez con la exposición al factor etiológico y con la enfermedad estudiada?:

1. Sesgo de selección.
2. Sesgo de información.
3. Sesgo de observación.
4. Error aleatorio.
5. Sesgo por factor de confusión.*

MIR 03 (7695): En un estudio de casos y controles se estudia la relación entre cáncer de cavidad bucal (efecto) y consumo de bebidas alcohólicas (exposición). Como definiría el fenómeno que puede producir el hecho que el hábito de fumar se asocia a la aparición de cáncer bucal y también a un mayor consumo de bebidas alcohólicas?:

1. Sesgo de información.
2. Sesgo por factor de confusión.*
3. Un error aleatorio.
4. Sesgo de observación.
5. Sesgo de selección.

MIR 04 (7967): En un estudio de casos y controles se encontró una asociación entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de cáncer esofágico. Dado que el consumo de tabaco se encontró asociado tanto a la ingesta de alcohol como al desarrollo de cáncer de esófago, el consumo de tabaco en este estudio debe considerarse como:

1. Un factor (sesgo) de confusión.*
2. Un sesgo de información.
3. Un sesgo de memoria.
4. Un sesgo de selección.
5. Un sesgo de falacia ecológica.

MIR 07 (8737): Se va a realizar un estudio para comprobar si la administración de determinado antipsicótico podría estar relacionado con un aumento de la incidencia de conductas suicidas en esquizofrénicos en los que se inicia el tratamiento de un brote agudo. Los pacientes más graves pueden ser más proclives a serles indicado este antipsicótico y también tienen mayor riesgo suicida. Teniendo en cuenta este posible factor de confusión "por indicación". ¿Cuál de los siguientes tipos de estudio minimiza mejor en el diseño la posibilidad de que se produzca este sesgo de confusión?:

1. Un ensayo clínico aleatorizado.*
2. Un estudio de casos y controles apareado.
3. Un estudio de cohortes de seguimiento prospectivo.
4. Un estudio de prevalencia.
5. Un estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

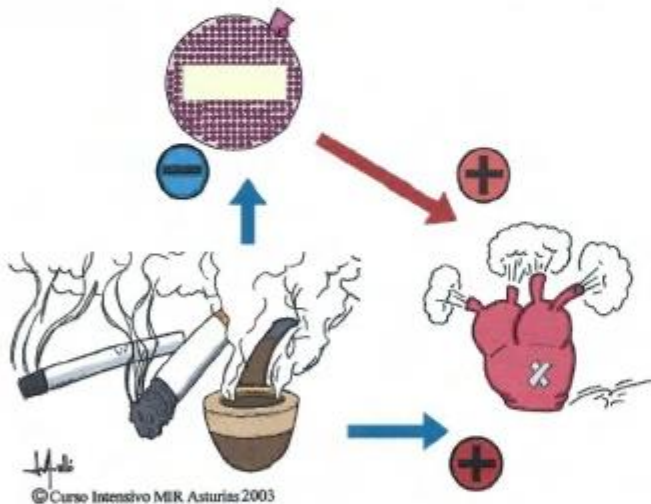
En definitiva, debe asociarse con el factor de riesgo y con la enfermedad independientemente, sin ser un paso intermedio en la relación entre ambos. Pero no siempre es fácil saber que una variable es un factor de riesgo y que no es un paso intermedio con otra variable que estudiamos.

Un equipo de investigadores estudia la relación entre niveles de HDL-colesterol y cardiopatía isquémica. Mediante un estudio de cohortes, valoran la fuerza de asociación entre los bajos niveles de HDLc y la incidencia de diagnósticos de cardiopatía. Esta fuerza de asociación es medida mediante el riesgo relativo (RR), que es la razón entre las incidencias de cardiopatía isquémica en fumadores respecto de no fumadores. Si un RR resulta superior a 1 y es estadísticamente significativo, se interpreta que los bajos niveles de HDLc son factor de riesgo para la cardiopatía isquémica, tanto más fuerte cuanto más elevado sea el valor del RR. En sus resultados, los investigadores observan un $RR=4$ y resulta estadísticamente significativo.

Se conoce que los niveles de HDL-colesterol son deprimidos por el tabaquismo, con lo cual se podría esperar que los sujetos del grupo de fumadores tuviesen una distribución de valores inferiores a los no fumadores. Por otra parte, se sabe también que el tabaquismo constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía coronaria.

Para controlar este posible factor de confusión (tabaco), los investigadores separaron en fumadores y no fumadores a los sujetos participantes. Posteriormente, en la fase de análisis, realizaron un ajuste del RR según el factor tabaquismo valorado en los distintos sujetos, y obtuvieron un valor de $RR=2$ (HDLc-cardiopatía isquémica), inferior al observado a partir de los datos crudos.

Parte de la fuerza de asociación inicialmente observada entre bajos niveles de HDLc y cardiopatía isquémica era debida a una contribución independiente del tabaco. Es decir, el tabaquismo estaba actuando como factor de confusión, produciendo la observación de una asociación aparente entre bajos niveles HDLc y cardiopatía isquémica más intensa que la real.



El tabaco es factor de confusión en un estudio entre bajos niveles de HDL-colesterol y cardiopatía isquémica, por relacionarse con ambos y no ser un paso intermedio entre ambos

Pensamos en factor de confusión si el RR crudo y el RR ajustado difieren de forma significativa (3MIR). Y el factor de confusión será la variable por la que se ha ajustado en el estudio (tabaco).

2.12. Control de sesgo de confusión

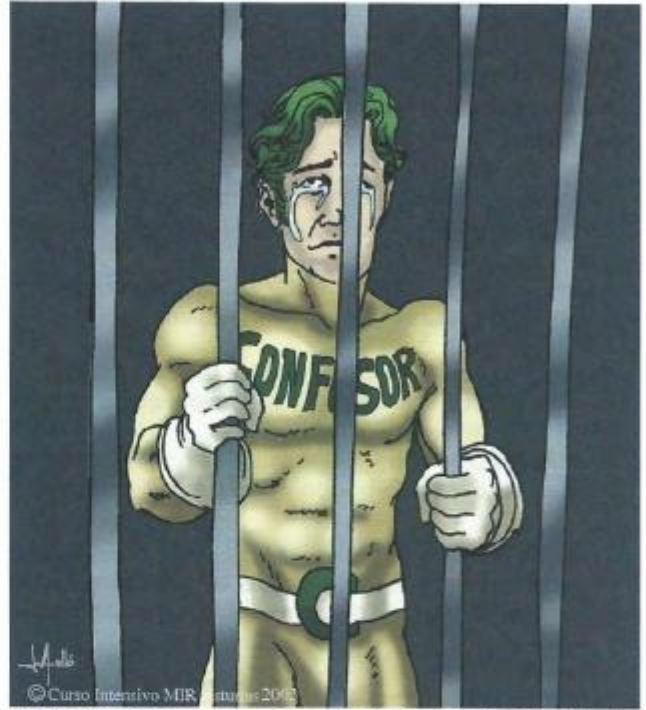
Los sesgos de confusión deben ser prevenidos por el investigador en el diseño del estudio o controlados en la fase de análisis. Para ello, se debe medir en los sujetos estudiados cualquier variable que se sospeche o se conozca que puede actuar como factor de confusión en la asociación considerada.

A. DURANTE EL DISEÑO:

1. Muestreo aleatorio (MIR), especialmente el muestreo estratificado (2MIR).
2. Emparejamiento (apareamiento, matching) (3MIR). Utilizada habitualmente en estudios de casos y controles para evitar que variables constitucionales (edad, sexo...) actúen como sesgos de confusión. Se selecciona, para cada caso, un control (o dos) que tenga el mismo valor de la posible variable de

confusión. Ejemplo: por cada mujer incorporada al grupo de casos, una mujer en el grupo de controles; por cada varón en los casos, un varón en los controles.

3. Criterios de restricción (2MIR). Se excluyen los sujetos que presenten la variable que queremos controlar.



Se puede controlar los factores de confusión durante el diseño del estudio y durante el análisis de los datos

B. DURANTE EL ANÁLISIS:

1. Análisis estratificado (2MIR) (análisis por separado de los datos según tenga o no la variable a controlar como posible factor de confusión) y técnicas de ajuste o estandarización (MIR) por factor de confusión (cálculo del riesgo relativo bruto y ajustado por factor de confusión).
2. Análisis multivariante (2MIR). Prueba de contraste de hipótesis que permite estudiar un conjunto de variables y las interacciones entre ellas. Sin embargo, el análisis multivariante no permite corregir otro tipo de sesgos (sesgos de selección ni sesgos de información) (MIR).

MIR 01 (7194): ¿Cuál de los siguientes **NO** es un método para controlar la confusión en los estudios de casos y controles?:

1. El apareamiento.
2. La restricción.
3. El ajuste multivariante.
4. La entrevista sistemática estructurada.*
5. El análisis estratificado.

MIR 10 (9472): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los factores de confusión es correcta?:

1. Sólo hay que controlarlos cuando son una variable intermedia en la cadena causal.
2. Pueden controlarse mediante enmascaramiento.
3. Pueden contratarse mediante emparejamiento.*
4. No requieren control porque no modifican el efecto.
5. Sólo se pueden controlar recurriendo a técnicas estadísticas.

MIR 11 (9706): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la confusión en los estudios epidemiológicos es FALSA?:

1. Para "controlar" la confusión en un estudio las variables que la producen deben conocerse obligatoriamente de antemano.*
2. La confusión ocurre cuando una tercera variable se asocia tanto a la exposición como al desenlace.
3. Los análisis estadísticos multivariantes reducen la confusión.
4. El diseño de los ensayos controlados con distribución aleatoria minimiza la confusión.
5. La medición inexacta o sesgada de algunas variables puede generar confusión.

MIR 13 (10199) (200): Se quiere realizar un estudio para valorar el efecto de la exposición al consumo de alcohol sobre el cáncer de páncreas. Es posible que la relación pueda estar afectada por el efecto de la exposición al consumo de tabaco. Si sólo se quiere analizar el efecto del consumo de alcohol, ¿qué tipo de sesgo se puede producir?

1. Sesgo de exposición.
2. Sesgo de diagnóstico.
3. Sesgo de realización.
4. Sesgo por efecto vigilancia (o de Hawthorne).
5. Sesgo de confusión. *

Sesgo de confusión

- Variable basal que no se distribuye homogéneamente entre los grupos del estudio.
- Se asocia a la exposición, es factor de riesgo o pronóstico de la enfermedad y no es un paso intermedio entre ambas.

Se pueden:

- Prevenir durante la fase del diseño (muestreo aleatorio – especialmente de tipo estratificado-, emparejamiento o matching y criterios de restricción).
- Controlar durante el análisis (análisis estratificado con técnicas de ajuste o estandarización y análisis multivariante).

No confundir...

Validez interna: permite inferir conclusiones de los participantes del estudio.

Error aleatorio (debido al azar): reduce precisión y probabilidad de detectar diferencias o asociaciones ciertas. Se mejora con el aumento del tamaño muestral.

Sesgo de selección: muestra no representativa (falta de validez externa). Se corrige con muestreos probabilísticos. Pueden producirse en la formación o en el seguimiento de los grupos (sesgo de seguimiento).

Falacia de Neyman: selección de casos prevalentes, en vez de incidentes, en estudios de casos y controles, cuando el factor a estudio es, además de factor de riesgo, un factor pronóstico de la enfermedad.

Sesgo de observación: producido por subjetividad de participantes. Control con técnicas de enmascaramiento (simple, doble y triple ciego).

Con...

Validez externa: permite inferir conclusiones extrapolables a otras poblaciones.

Error sistemático (sesgos): afecta a la validez del estudio. No se modifica con el tamaño muestral (debe corregirse la causa).

Sesgo de información: errores en la medición de la variable. Puede ser diferencial (mala clasificación distinta según el grupo) o no diferencial (mala clasificación similar en todos los grupos).

Sesgo de Berkson: selección de muestra en medio hospitalario.

Sesgo de confusión: variables asociadas a factor de riesgo y enfermedad, sin ser paso intermedio entre ambas. Control con: muestreo probabilístico (estratificado), matching, criterios de restricción, análisis estratificado (ajuste) y análisis multivariante.



RESUMEN DE ERROR Y SESGO

1. VALIDEZ INTERNA Y EXTERNA

- La validez de los resultados de una muestra puede servirnos para realizar inferencias. Se distinguen dos tipos: validez interna y validez externa.

1.1. VALIDEZ INTERNA

- Grado en que los resultados de un estudio son extraídos correctamente de los participantes del mismo. La validez interna permite hacer inferencias correctas sobre el efecto de un factor de riesgo en los participantes del estudio (MIR). Afectan a la validez interna: sesgo de memoria (MIR) (sesgo de información (MIR)), sesgo de confusión (MIR), utilización de grupos no comparables (MIR)...

1.2. VALIDEZ EXTERNA

- Grado en que las conclusiones de un estudio son generalizables a la población diana (u otras poblaciones). La validez externa presupone validez interna. Afectan a la validez externa: sesgo de selección (muestra no representativa) (MIR), toda alteración de la validez interna...

2. ERROR ALEATORIO

- Error, incluye en Estadística, todo lo que falta a la verdad. Se distinguen dos tipos: error aleatorio y error sistemático, siendo el sesgo el resultado de un error sistemático.

- El error aleatorio se produce al azar y no afecta por ello a la validez del estudio (ni la interna ni la externa). Disminuye la precisión en las estimaciones (intervalos de confianza más anchos) y reduce la probabilidad de encontrar como significativas asociaciones o diferencias que realmente existan. Sus fuentes más importantes son: variabilidad en el muestreo y variabilidad en las mediciones.

2.1. VARIABILIDAD EN EL MUESTREO

- Resultado de las pequeñas diferencias que se producirían al muestrear infinitamente un población (existen infinitas muestras representativas ligeramente diferentes en una misma población). Principal fuente del error aleatorio. El aumento del tamaño muestral aumenta la precisión de las estimaciones (MIR), disminuye la variabilidad en el muestreo, y por ende, el error aleatorio.

2.2. VARIABILIDAD EN LAS MEDICIONES

- Cualquier instrumento de medida tiene un grado límite de precisión, a partir del cual no puede ser más exacto. La exactitud es el grado en que una medición representa el verdadero valor que se está midiendo. A mayor amplitud de un intervalo de confianza, menor precisión de la estimación.

3. ERROR SISTEMÁTICO (SESGO)

- Se produce de forma sistemática (siempre que se repite el proceso, si no se corrige la causa), por lo que afecta a la validez del estudio. El aumento o disminución del tamaño muestral no modifica los sesgos (2MIR). Existen sesgos positivos (asociaciones espúreas o sobrevaloradas), negativos (asociaciones anuladas o infravaloradas) y que cambian el sentido de la asociación (de factor de riesgo a factor protector).

- Clasificación: a) sesgo de selección y sesgo de seguimiento, b) sesgo de información o de medida, y c) sesgo o factor de confusión.

3.1. SESGO DE SELECCIÓN (Y DE SEGUIMIENTO)

- El sesgo de selección se produce cuando se elige una muestra no representativa (MIR): algunos sujetos tienen más probabilidades de ser elegidos para la muestra, pudiendo presentar características basales diferentes en cuanto a la distribución de factores del estudio (MIR) a las encontradas en general en la población de la que son extraídos. Se corrige o reduce con muestreos probabilísticos con asignación aleatoria (MIR) (todos los sujetos tienen la misma probabilidad de ser seleccionados). Sólo afecta a la validez externa (no a la interna (MIR)).

- Clasificación: a) sesgo de selección propiamente (en la formación de la población): sesgo de inclusión, sesgo de autoselección, sesgo del trabajador sano...; b) sesgo de seguimiento (durante el seguimiento de participantes): sesgo de no-respuesta...

- Dos sesgos de selección con nombre propio son:

- SESGO DE BERKSON: selección de una muestra en medio hospitalario.

- FALACIA DE NEYMAN: selección de casos prevalentes, en vez de incidentes, en estudios de casos y controles, cuando la exposición a estudio es, además de factor de riesgo, un factor pronóstico de la enfermedad. El estudio de casos prevalentes de una enfermedad de elevada letalidad puede producir sesgo de selección (MIR). Si este factor aumenta la supervivencia, se sobreestimará su asociación (ej. miocardiopatía dilatada y alcohol). Si la disminuye, se infravalorará. Se soluciona tomando casos incidentes de enfermedad.

3.2. SESGO DE INFORMACIÓN O MEDIDA

- Error en la medición de las variables del estudio (recogida de datos). La mejora de los instrumentos de medida pretenden evitar un sesgo de información (MIR).

- Clasificación:

- MALA CLASIFICACIÓN DE VARIABLES (exposición o enfermedad). Puede ser no-diferencial (sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas es igual para todos los grupos del estudio) o diferencial (sensibilidad y especificidad distintas: más errores en unos grupos que en otros). -Sesgo de observación: debido a la subjetividad de los participantes (1° pacientes, 2° médicos, 3° analista/farmacéutico). Se controla mediante técnicas de enmascaramiento (2MIR) (simple, doble (MIR) o triple ciego).

- REGRESIÓN A LA MEDIA. Valores extremos regresan a valores centrales en siguientes mediciones de distribuciones cuantitativas continuas. Ojo en la interpretación de la eficacia de tratamiento.

- FALACIA ECOLÓGICA. Consiste en asumir que la exposición individual es igual a la exposición media poblacional, lo cual es falso, y más cuanto mayor sea el grado de hacinamiento. Por ello no son válidos para establecer relaciones causales (MIR).

3.3. SESGO DE MEMORIA

- Es un sesgo típico de los estudios de casos y controles que consiste en que las personas del grupo de casos (con la enfermedad) recuerdan mucho mejor exposiciones a posibles factores de riesgo que las personas del grupo control.

3.4. SESGO DE CONFUSIÓN

- Variable basal que no se distribuye homogéneamente entre los grupos del estudio (MIR). Requisitos de un factor de confusión (4MIR): a) se asocia a la exposición, b) es factor de riesgo o pronóstico de la enfermedad y c) no es un paso intermedio entre ambas.

- Los sesgos de confusión se pueden:

- Prevenir durante la fase del diseño (muestreo aleatorio (MIR) –especialmente de tipo estratificado (2MIR)-, emparejamiento o matching (3MIR) y criterios de restricción (2MIR)).

- Controlar durante el análisis (análisis estratificado (2MIR) con técnicas de ajuste o estandarización –el riesgo relativo u odds ratio brutas y ajustadas difieren- (3MIR) y análisis multivariante (2MIR)). El análisis multivariante no controla otros sesgos (MIR) (selección, información)

1. Conceptos básicos

Una parte importante de la estadística descriptiva es la organización de los datos, permitiéndonos "ver" la información con mayor facilidad.



© Curso Intensivo MIR Asturias

La función de la estadística descriptiva es ayudarnos a ver de forma ordenada la información obtenida

- **DISTRIBUCIÓN:** conjunto de las observaciones realizadas sobre los distintos valores que toma una variable.
- **FRECUENCIAS:** número de veces o proporción del total que se observa cada valor determinado. Pueden ser absolutas o relativas (porcentual).
- **INTERVALOS DE CLASE (variable cuantitativas continuas):** segmentos de la variable definidos por sus respectivos límites de intervalo, siendo éstos los extremos de los valores contenidos en el intervalo. Ej: 1,6,4,5,6,7,8,10. Podemos hacer dos intervalos de clase: 1-5 (frecuencia: 3) y 6-10 (frecuencia: 5). Límites 1 y 5, y 6 y 10, respectivamente.
- **AMPLITUD:** distancia entre límites. Ej: 4 (5-1) y 4 (10-6), en el caso anterior.
- **MARCA DE CLASE:** valor representativo de todos los valores que abarca un intervalo de clase, y que suele ser el punto medio del intervalo. Ej: 3 (para 1-5) y 8 (para 6-10)

La segmentación de una variable cuantitativa en intervalos supone una pérdida de información, mayor cuanto menor sea el número de intervalos (agrupamos más los datos). Ej: antes partíamos de una distribución de 8 elementos y lo redujimos a sólo 2 intervalos, con sólo 2 valores representativos (marcas de clase).

2. Medidas de frecuencia

Los valores (x_i) de una variable y sus respectivas frecuencias se pueden ordenar y representar en filas y columnas, configurando así una tabla de frecuencias (v. tabla).

Las frecuencias pueden ser absolutas o relativas, y ambas pueden ser simples o acumuladas.

A. FRECUENCIA ABSOLUTA (n_i):

Número de veces que se repite (que se ha observado o medido) cada valor x_i de la variable. Ej: existen 38 elementos con valores comprendidos entre 130-150 en el primer intervalo

B. FRECUENCIA ABSOLUTA ACUMULADA (N_i):

Número de valores de la variable iguales o inferiores a uno dado, o a un intervalo determinado. Ej: en el tercer intervalo es de 188 (38+100+50). El último valor o intervalo será siempre el total de la población N .

C. FRECUENCIA RELATIVA (f_i):

Proporción de la frecuencia absoluta de cada valor o intervalo entre el total de observaciones (tamaño de la muestra o N).

$$f_i = \frac{n_i}{N}$$

Es una medida de probabilidad individual del valor o intervalo considerado. Ej: la probabilidad de encontrar un valor del intervalo 150-170 de la tabla es del 36,4% (0,364).

D. FRECUENCIAS RELATIVAS ACUMULADAS (F_i):

Proporción de la distribución con valores iguales o inferiores a uno dado. Sería la probabilidad de encontrar un valor igual o inferior a uno dado. La probabilidad del último valor o intervalo sería del 100% (ó 1).

Intervalo de clase	Marca de clase	n_i	N_i	f_i	F_i
$130 \leq x_i < 150$	140	38	38	13,8	13,8
$150 \leq x_i < 170$	160	100	138	36,4	50,2
$170 \leq x_i < 190$	180	50	188	18,2	68,4
$190 \leq x_i < 210$	200	20	208	7,3	75,7
$210 \leq x_i < 230$	220	18	226	6,5	82,2
$230 \leq x_i < 250$	240	15	241	5,5	87,7
$250 \leq x_i < 270$	260	12	253	4,4	92,1
$270 \leq x_i < 290$	280	9	262	3,3	95,4
$290 \leq x_i < 310$	300	8	270	2,9	98,3
$310 \leq x_i < 330$	320	3	273	1,1	99,4
$330 \leq x_i < 350$	340	2	275	0,6	100
Total		275		100	

Tabla de frecuencias de una distribución de colesterolemia en mg/dl en una muestra de 275 individuos, agrupada en intervalos de clase.

Existen tres medidas de frecuencia más importantes: proporción (MIR), razón (MIR) y tasa (MIR).

MIR 00 (6912): ¿Cuál de las siguientes **NO** es una medida de frecuencia?

1. Prevalencia.
2. Riesgo relativo.*
3. Tasa.
4. Razón.
5. Proporción.

El riesgo relativo es una medida de cuántas veces más enfermedad encontramos entre un grupo expuesto a un determinado factor de riesgo y un grupo no expuesto al mismo. Es la medida de fuerza de asociación propia de los estudios de cohortes (v. más adelante).

2.1. Proporción

Cociente en el que el numerador es una magnitud incluida en el denominador. Un ejemplo particular de proporción es la prevalencia (MIR). Ej: proporción de hipertensos en una población (HTA/ [HTA y no-HTA]; el numerador forma parte del denominador) es de 0,22 ó 22% (un porcentaje es una proporción multiplicada por 100).

$$P = \frac{a}{a+b}$$

Una proporción es una expresión de la probabilidad de un suceso. Ej: en el caso anterior la probabilidad de que un individuo elegido al azar sea hipertenso es $P(\text{hipertenso})=0,22$.



repeMIR

La prevalencia mide los casos existentes de una exposición o una enfermedad en un momento dado. (3+)

Medidas de probabilidad: frecuencia relativa (f_i) y proporción ($a/a+b$)

2.2. Razón

Cociente en el que el numerador no está incluido en el denominador. Es un término adimensional. Ej: razón de sexo (varones/mujeres).

$$R = \frac{a}{b}$$

Una **caso particular** es la **odds**, definida como una razón en la que el **numerador expresa la probabilidad de que un determinado suceso ocurra** y el **denominador la probabilidad de que no ocurra**. Es un término utilizado en los estudios de casos y controles para el cálculo de su medida de fuerza de asociación **odds ratio** (cociente entre **odds de exposición de casos** (casos expuestos/ casos no expuestos) y **odds de exposición de controles** (controles expuestos/ controles no expuestos).

2.3. Tasa

Es un **tipo especial de proporción** que **relaciona el cambio en una magnitud por unidad de cambio en otra magnitud** (generalmente **tiempo**). Las tasas epidemiológicas llevan habitualmente la dimensión **tiempo expresada en su denominador** como **personas-año (MIR)**, y contienen un **coeficiente múltiplo de 10** (normalmente 1000).

La **densidad de incidencia** de una enfermedad es una tasa que expresa los **casos nuevos aparecidos de una población por unidad de tiempo**. Ej: 50 casos nuevos en 5 años de cáncer de ovario en 1000 mujeres; su **densidad de incidencia** será de **10 nuevos casos por cada 1000 en cada año** ($50 / 5\% = 10\%$).

$$\frac{\text{casos nuevos}}{\text{total de personas} \cdot \text{tiempos en observación}}$$

No expresa probabilidad de tener (prevalencia) ni desarrollar (incidencia acumulada) una enfermedad (3MIR).

Proporción

Denominador contiene numerador. Ej. Prevalencia. Expresa probabilidad individual de **tener** enfermedad.

Razón

Denominador **NO** contiene numerador. Ej. Razón de sexo; odds (razón de probabilidades).

Tasa

Relaciona cambio de magnitud con tiempo (denominador habitual personas-año). Ej. Densidad de incidencia. **NO** expresa probabilidad individual de **desarrollar** ni de **tener** enfermedad.

3. Representación gráfica elemental

La **forma más correcta de representar** gráficamente una distribución **depende básicamente del tipo de variable que se ha medido**. Según éstas los **tipos de representación más comunes** son los siguientes:

3.1. Variables cualitativas y cuantitativas discretas

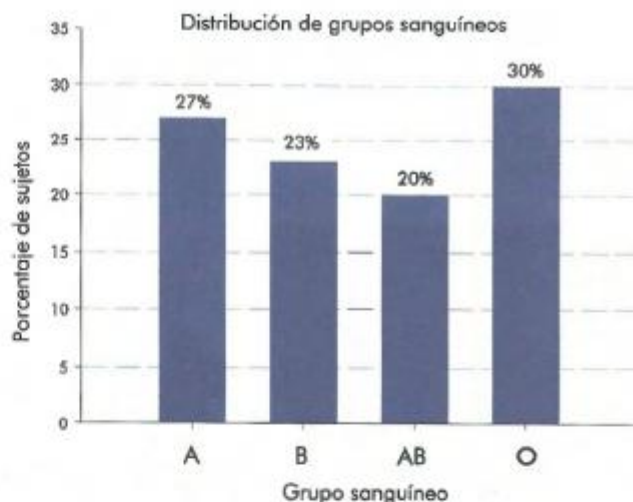
A. DIAGRAMA DE BARRAS:

Es el más habitual en este tipo de variables. Se representan los **valores de la variable en abscisas** (línea horizontal) y sus respectivas **frecuencias en ordenadas** (línea vertical, perpendicular a la anterior), resultando unas barras con las frecuencias de cada valor, pudiendo ser tanto absolutas como relativas.

Ej: trasladamos las frecuencias relativas de los distintos grupos sanguíneos a diagramas en el siguiente caso:

Grupo sanguíneo	Frecuencia (%)
A	27
B	23
AB	20
O	30
Total	100

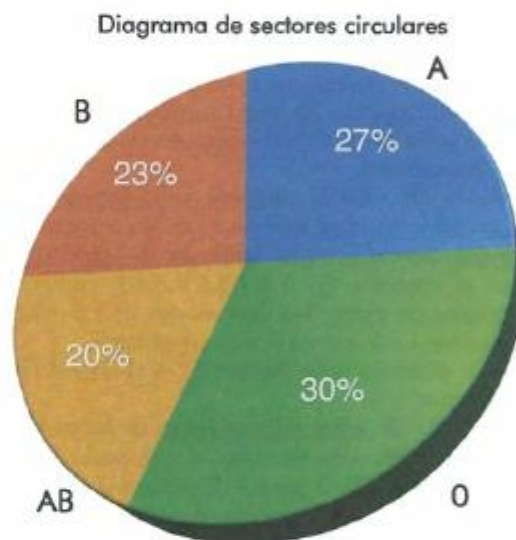
Distribución de grupos sanguíneos en una población. Se trata de una variable cualitativa nominal, y sus respectivas categorías distribuidas en proporciones.



El diagrama de barras es el tipo de gráfica más utilizada para variables cualitativas y cuantitativas discretas

B. SUPERFICIES REPRESENTATIVAS:

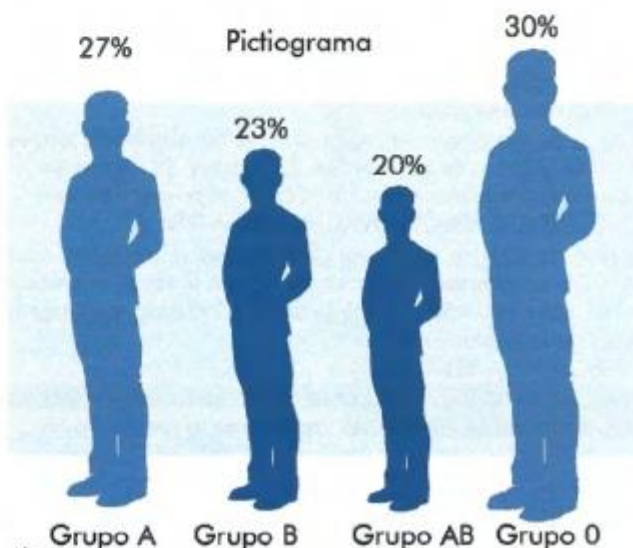
Áreas o volúmenes proporcionales a las frecuencias de cada valor. El tipo **más utilizado** es el diagrama de sectores circulares. Ej: grupos sanguíneos del caso anterior.



Distribución de grupos sanguíneos

Un diagrama de sectores circulares es un ejemplo de superficie representativa.

Otras superficies representativas son los pictogramas (**dibujos o símbolos**) y los cartogramas (**mapas geográficos**). Ej: pictograma de grupos sanguíneos.

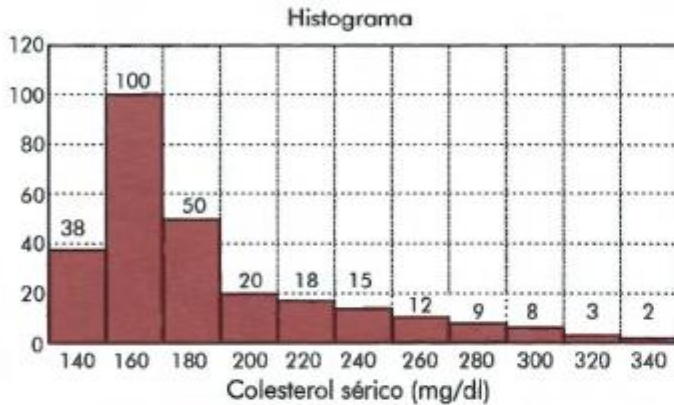


El pictograma representa mediante dibujos proporcionales, la frecuencia de los distintos valores

3.2. Variables cuantitativas continuas

A. HISTOGRAMA:

En el histograma de frecuencias utilizamos los valores de la variable continua ordenados y agrupados en intervalos de clase, de forma que en el eje de abscisas se coloquen los intervalos. La regla básica es: sobre los intervalos se levantan unos rectángulos cuya área es proporcional a la frecuencia del intervalo correspondiente, sean frecuencias relativas o absolutas. Dado que el área corresponde a altura (ordenadas) por base (abscisas = intervalo de clase), si todos los intervalos tienen la misma amplitud, la altura de cada rectángulo será proporcional a la frecuencia (lo habitual). En caso contrario calcularíamos la altura de cada intervalo como $\text{altura} = \text{frecuencia} / \text{base}$. Tomando como ejemplo la distribución de colesterolemia vista anteriormente, podemos construir el siguiente histograma:



El histograma es el tipo de gráfico más utilizado para variables cuantitativas continuas

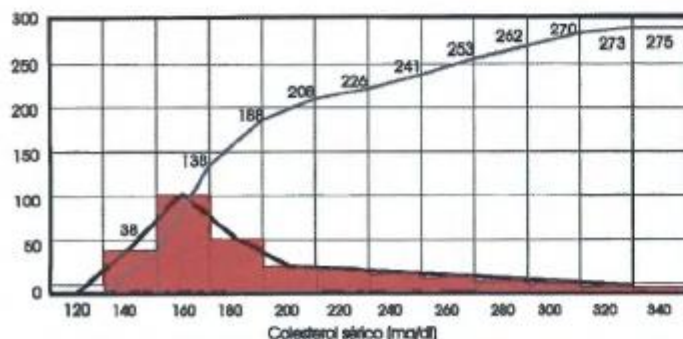
B. POLÍGONOS DE FRECUENCIAS:

El polígono de frecuencias (absolutas o relativas) se construye uniendo con una línea quebrada los puntos medios (marcas de clase) de la parte alta de rectángulos del histograma (de frecuencias absolutas o relativas), tal como vemos en el ejemplo:



El polígono de frecuencias se construye sobre el histograma, uniendo la parte alta de cada rectángulo.

En el polígono de frecuencias (absolutas o relativas) acumuladas se suman sucesivamente para su construcción las alturas de los rectángulos precedentes:



En el polígono de frecuencias acumuladas se van sucesivamente sumando la frecuencia acumulada de cada intervalo con los anteriores, hasta el total de la distribución.

Variable	Representación habitual
Cualitativa	<u>Diagrama de barras</u> : la altura expresa frecuencia de las variables (absoluta o relativa).
Cuantitativa discreta	<u>Diagrama de sectores, pictogramas o cartogramas</u> (superficies representativas): área o volúmenes expresan la frecuencia.
Cuantitativa continua	<u>Histograma</u> : el área (base x altura) expresa la frecuencia (absoluta o relativa). Si los intervalos de clase tienen la misma amplitud, la altura representa la frecuencia (igual base en cada rectángulo). <u>Polígono de frecuencias</u> (absolutas o relativas): une la parte alta de todos los rectángulos del histograma.

3.2. Variables cuantitativas continuas

El apuntamiento o curtosis de una curva indica lo "picuda" o "aplanada" que es. Una curva puede ser mesocúrtica, leptocúrtica (más apuntada de lo normal) o platicúrtica (menos apuntada y por tanto más aplanada de lo normal).

MIR 12 (9941):¿Cuál de los siguientes parámetros mide el apuntamiento de una distribución?:

1. El coeficiente de Fisher.
2. Los cuartiles.
3. La varianza.
4. La curtosis.*
5. La amplitud.

4. Representación gráfica avanzada

En los artículos de investigación biomédica es habitual que se ofrezcan ilustraciones que ayuden al lector a "ver" las respuestas a las preguntas investigadas (a diferencia de los gráficos del apartado anterior). Es decir, las inferencias realizadas sobre estimaciones de parámetros o sobre contrastes de hipótesis en el análisis de comparaciones entre grupos o de asociaciones entre variables.

Para ello se utilizan gráficos que representan, más que los datos medidos y sus frecuencias, las distribuciones resultantes con las relaciones establecidas entre distintas distribuciones y/o variables.

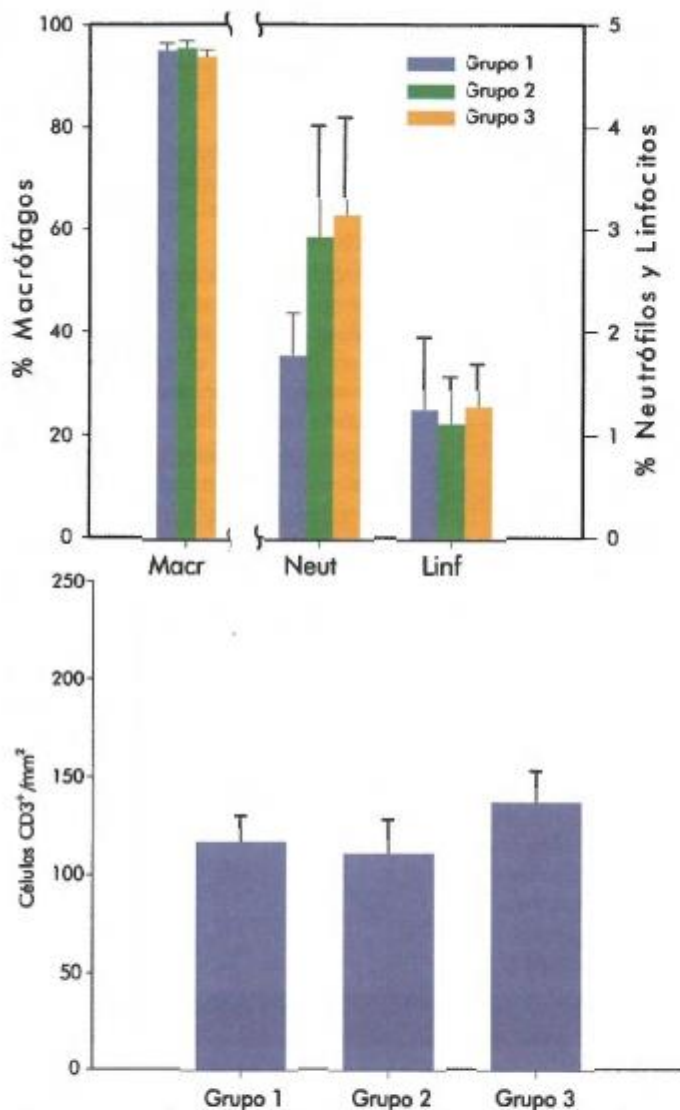
Las dos características fundamentales de una distribución son su tendencia central (expresada comúnmente por la media aritmética o la mediana) y su variabilidad (expresada mediante la desviación típica o la varianza, o utilizando percentiles en el caso de distribuciones irregulares).

En la estimación de un parámetro poblacional la medida de variabilidad considerada es su error estándar (por ejemplo, el error estándar de la media para la media aritmética). El error estándar se utiliza para definir los límites de intervalos de confianza (se desarrolla más adelante).

4.1. Comparación de grupos

Podemos representar el comportamiento de una variable en distintos grupos y utilizar esta representación con finés comparativos. Para ello debemos caracterizar adecuadamente la variable con una medida de su tendencia central, la media aritmética, y una medida de su variabilidad. Pero una variabilidad dentro del marco estadístico de la aproximación al verdadero valor del parámetro que estamos estimando. Esta medida de variabilidad suele ser el error estándar de la media, aunque pueden también utilizarse los límites de un intervalo de confianza.

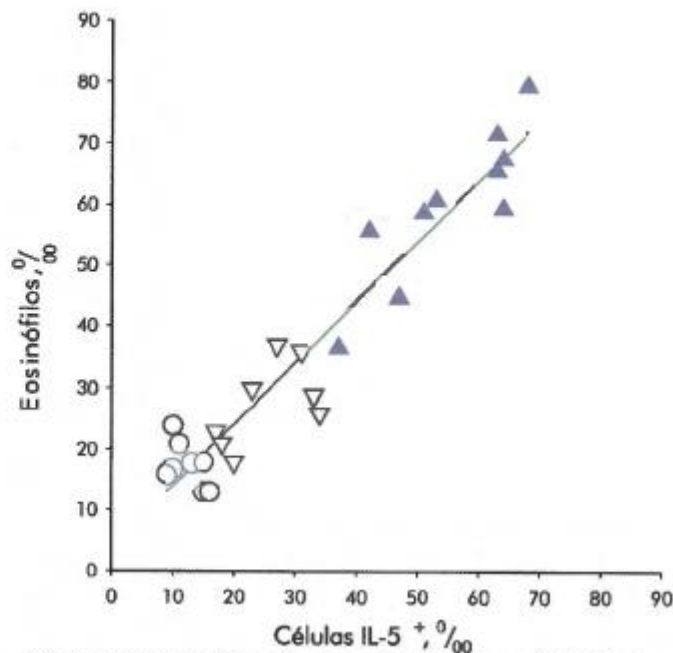
Así representaremos: a) una barra para la media aritmética y b) un segmento para el error estándar de la media. Ej: media y error estándar de la media en tres grupos de la variable células T (CD3⁺)/mm² (estos resultados se estudiarán después mediante análisis de la varianza de una vía)



En la presentación de resultados de estudios de investigación es frecuente expresar la media como un rectángulo, sobre el que se representa una medida de variabilidad (error estándar de la media o los intervalos de confianza para dicha media).

4.2. Asociación y regresión

Mediante unos ejes de coordenadas (x e y) se pueden representar en cada sujeto los valores que van adquiriendo dos variables y configurando una nube de puntos, valorando así si están asociadas. Cuando existe asociación, la recta o curva de regresión representará la relación entre una variable y otra, y se podrá predecir los valores de una de ellas (y o variable dependiente) en función de los de la otra (x o variable independiente), gracias a una fórmula matemática (relación lineal, exponencial...)



Si la representación de la nube de puntos entre dos variables tiende hacia una línea, se dice que ambas variables están asociadas según una relación lineal.



1. MEDIDAS DE FRECUENCIA

- El conjunto de observaciones de una variable (distribución) se puede dividir en intervalos de la variable (intervalo de clase) con un valor representativo para cada uno (marca de clase). Cada intervalo tendría un número de variables que correspondería a su frecuencia absoluta, y podríamos calcular la frecuencia relativa sin más que dividir la absoluta entre el total de observaciones o tamaño muestral N.
- Una frecuencia relativa expresa la probabilidad de encontrar en esa distribución un valor incluido en el intervalo (o suma de intervalos) considerado. Las frecuencias acumuladas (absolutas o relativas) expresan una frecuencia suma del intervalo correspondiente y los anteriores a él.
- Son medidas de frecuencia importantes: proporción (MIR) (ej. prevalencia MIR), razón (MIR) y tasa (MIR).

1.1. PROPORCIÓN

- Cociente en el que el numerador es una magnitud incluida en el denominador ($a/a+b$). La prevalencia es un ejemplo de proporción en el cual se expresa la probabilidad de que un sujeto esté enfermo (MIR) dentro de una población ($a+b$).

1.2. RAZÓN

- Cociente en el que el numerador NO está incluido en el denominador. En la razón de sexo se expresan cuántos hombres hay por cada mujer (ej. $3/1 \rightarrow 3$ a $1 \rightarrow 3$ hombres por cada mujer). Una odds es un ejemplo de razón en que se dividen dos probabilidades: la probabilidad de que algo suceda entre la probabilidad de que no suceda; por ello también se la denomina razón de probabilidades.

1.3. TASA

- Expresa la relación temporal que tiene el cambio de una magnitud. Su denominador habitual es personas-año (MIR). Un ejemplo es la densidad de incidencia: promedia el número de casos nuevos de enfermedad por unidad de tiempo (año). No expresa probabilidad individual de tener ni desarrollar una enfermedad (MIR).

2. REPRESENTACIÓN GRÁFICA ELEMENTAL

- El tipo de representación más habitual para cada distribución considerada se elige en función del tipo de variable de la misma, de forma que:

2.1. EN VARIABLES CUALITATIVAS O CUANTITATIVAS DISCRETAS:

- El gráfico más utilizado es el diagrama de barras. En él la altura de cada rectángulo será proporcional a su frecuencia, pudiendo ser frecuencias relativas o absolutas. Otras representaciones habituales son el diagrama de sectores circulares, pictograma y cartograma, en los cuales es el área el proporcional a la frecuencia (superficies representativas).

2.2. EN VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS:

- El gráfico más utilizado es el histograma, pudiendo ser los histogramas de frecuencias absolutas o relativas. Su área es proporcional a la frecuencia de cada intervalo, por lo que la frecuencia es resultado de multiplicar la altura del rectángulo por la base (el intervalo de clase). Si todos los intervalos de clase son iguales (iguales bases), las alturas serán también proporcionales a las frecuencias.
- Otras representaciones utilizadas son el polígono de frecuencias (resultante de la unión de la parte alta de todos los rectángulos en una línea quebrada) y el polígono de frecuencias acumuladas (resultante de ir sucesivamente sumando las alturas precedentes sobre cada nuevo rectángulo). Ambos se pueden construir sobre frecuencias absolutas o relativas (según sea el histograma).

3. REPRESENTACIÓN GRÁFICA AVANZADA

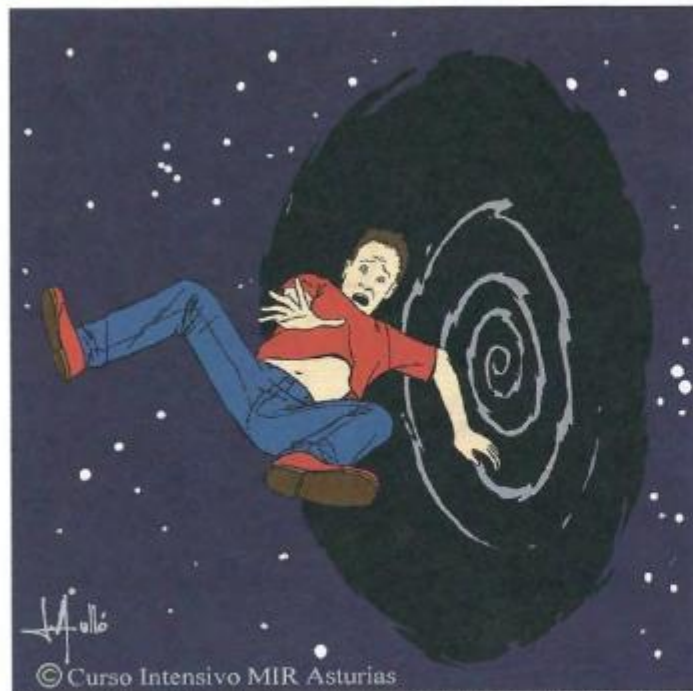
- En los artículos de investigación se suele representar las respuestas a las preguntas habituales, más que las diferentes observaciones. Para ello suele ser habitual la representación de medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar, o error estándar de la media) en comparación de grupos y la representación de una nube de puntos en asociación entre variables (regresión).

En estadística descriptiva utilizamos diferentes parámetros para caracterizar el comportamiento de la variable a estudio en cuanto a su tendencia central y variabilidad. Y para ello disponemos de:

- Medidas de tendencia central. Nos dan información acerca de los valores centrales hacia los que tiende la distribución; a saber, media (MIR), mediana (MIR) y moda (MIR).
- Medidas de posición. Nos localizan un dato determinado dentro de la serie, informándonos así acerca de la propia distribución. Son la mediana y los percentiles.
- Medidas de dispersión. Nos informan acerca de cómo de agrupados o dispersos se encuentran los valores de la muestra, es decir, su variabilidad. Las más importantes: rango (MIR) (recorrido o amplitud), desviación media, desviación típica o estándar, varianza y coeficiente de variación de Pearson.

Las medidas de tendencia central y de dispersión son frecuentemente utilizadas conjuntamente para establecer el comportamiento global de una serie de datos: sabremos hacia qué valor tienden a agruparse y cuánto se separan de él (es suficiente información inicial para hacernos una idea sobre la distribución).

1. Medidas de tendencia central



© Curso Intensivo MIR Asturias

Las medidas de tendencia central nos informan sobre los valores hacia los que tiende la distribución.

1.1. Media aritmética

Es la medida de tendencia central más simple (MIR) y utilizada.

A. DEFINICIÓN:

Promedio matemático de todos los valores que adquiere la variable. No deja necesariamente la mitad de los valores de la distribución a cada lado (MIR).

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^N X_i \cdot N_i}{N}$$

B. CARACTERÍSTICAS:

Su cálculo únicamente es posible en variables cuantitativas (discretas o continuas), es decir, no válidas para variables cualitativas nominales (grupos sanguíneos: A, B, AB, 0) ni ordinales (dolor leve, moderado y severo).

No se puede calcular con clases abiertas, clases que no tengan límite superior o inferior. Ej: un intervalo ">80 años", haría imposible su cálculo.

No es recomendable su uso en distribuciones muy asimétricas (valores extremos muy altos o muy bajos), pues la media aritmética es "arrastrada" por la cola de valores extremos (2MIR), perdiendo calidad como medida de tendencia central. Ej: 1,2,3,4 y 140. La media es 30 (140+1+2+3+4/5); y no es muy representativo de la distribución.

C. OTROS TIPOS DE MEDIA:

a. Media ponderada: Se emplea cuando se desea dar distinto peso a diferentes valores. Para ello, cada observación se multiplica por un factor de ponderación.

b. Media geométrica: Raíz enésima del producto de los N valores de la variable. En distribuciones de datos con crecimiento exponencial es mejor estimador que la media aritmética.

c. Media armónica: Inverso de la media aritmética de los inversos de los valores de la variable.

d. Media cuadrática: Raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de los valores de la variable.

1.2. Mediana

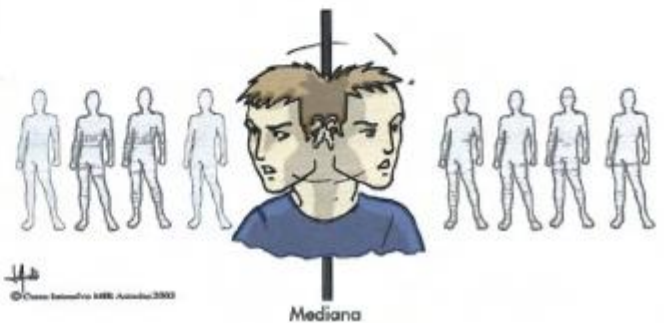
A. DEFINICIÓN:

Es el valor de la variable que deja el mismo número de observaciones por debajo y por encima de su valor (4MIR), es decir, deja el 50% de la muestra a cada lado. Ej anterior (1,2,3,4 y 140): su mediana es 3 (deja 1 y 2 a un lado, y 4 y 140 al otro). No se debe confundir con el punto medio del rango o recorrido de la variable.



repeMIR

Deja tantas observaciones por debajo como por encima, 50% de la muestra a cada lado. (4+)



La mediana es la medida de tendencia central que deja el mismo número de observaciones a ambos lados, coincidiendo con el centro de la distribución.

La mediana coincide con el percentil 50 (P50), siendo a la vez una medida de tendencia central y de posición.

B. CARACTERÍSTICAS:

Se puede calcular en variables cuantitativas (continuas o discretas) y en variables ordinales. No aplicable a variables cualitativas nominales.

Puede calcularse en una serie que tenga clases abiertas, a diferencia de la media.

No se influye por los valores extremos de una distribuciones muy asimétricas, siendo en estos casos mejor medida de tendencia central que la media (3MIR). Véase ejemplo expuesto (1,2,3,4 y 140): media 30, mediana 3 (¿cuál representa mejor la tendencia central de la mayor parte de las observaciones?). En las distribuciones simétricas unimodales (distribución normal), la media, la mediana y la moda coinciden (MIR).

MIR 04 (8015): Un estudio informa que la mediana de supervivencia de los pacientes sometidos a cierta intervención quirúrgica es de 7 años. Ello quiere decir que:

1. El valor esperado de tiempo de supervivencia es 7 años.
2. La mitad de los pacientes sobreviven más de 7 años.*
3. No hay ningún paciente que sobreviva menos de 7 años.
4. La mitad de los pacientes sobreviven aproximadamente 7 años.
5. 7 años es el tiempo de supervivencia más probable.

MIR 09 (9237): ¿Cuál de los siguientes índices **NO** es una medida de dispersión?

1. Desviación estándar.
2. Varianza.
3. Rango de amplitud.
4. Desviación media.
5. Mediana.*

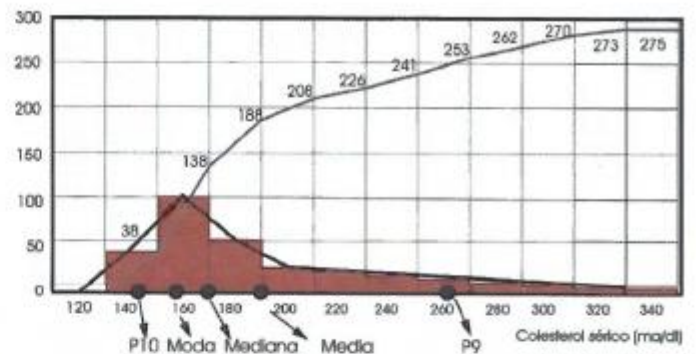
MIR 10 (9467): Un estudio informa que la mediana de supervivencia de los pacientes después del diagnóstico de cierto tipo de cáncer es de 6 años. ¿Esto quiere decir que?

1. No hay ningún paciente que sobreviva menos de 6 años.
2. La mitad de los pacientes sobreviven aproximadamente 6 años.
3. El valor esperado del tiempo de supervivencia es 6 años.
4. No hay ningún paciente que sobreviva más de 6 años.
5. La mitad de los pacientes sobreviven más de 6 años.*

Físicamente divide en dos partes iguales el área de un histograma (50% a cada lado).

absolutas y polígono de frecuencias absolutas acumuladas. La distribución resultante es asimétrica, con una cola o sesgo de valores poco frecuentes hacia la derecha.

Observemos la situación en la gráfica del percentil 10, la moda, la mediana, la media aritmética y el percentil 90. La media es arrastrada hacia la derecha:



2. Medidas de posición

Son localizadores de un dato dentro de una distribución, ubicando un valor de la variable de acuerdo con particiones equiproportionales del total de las observaciones.



© Curso Intensivo MIR Asturias

Las medidas de posición localizan un dato mediante particiones equiproportionales de la distribución.

Media	Mediana
Cuantitativas (continuas y discretas)	Cuantitativas (continuas y discretas) y cualitativas ordinales
No válida si valores muy extremos (altos o bajos)	Válida aunque valores muy extremos

1.3. Moda

A. DEFINICIÓN:

Es el valor de presentación más frecuente de la distribución (MIR), el que más se repite (el que tiene mayor f_i). No es rigurosamente un valor de tendencia central, sino de tendencia central de posición.

B. CARACTERÍSTICAS:

Se puede determinar para cualquier tipo de variable (cualitativas o cuantitativas)

Puede ser un valor único (distribuciones unimodales) o múltiple (distribuciones multimodales: varios picos).

No se debe utilizar en series con pocos datos (fluctúa excesivamente al azar) y pierde representatividad si es una distribución muy dispersa (no hay grandes picos).

Aporta escasa información en variables cuantitativas, y prácticamente no se utiliza en inferencia estadística. Mayor utilidad en variable cualitativas.

Medidas de tendencia central: valor central hacia el que tiende la distribución.

- **Media aritmética:** medida más simple y utilizada que promedia todos los valores de una distribución cuantitativa (continua o discreta). No recomendable en distribuciones muy asimétricas.
- **Mediana:** deja la mitad de la distribución a cada lado (coincide con el percentil 50). De elección en distribuciones asimétricas.
- **Moda:** valor más frecuente. Poco utilizada.

1.4. Ejemplo gráfico

Tomemos de nuevo la distribución de concentración de colesterol total sérico (mg/dl). Se trata de una variable cuantitativa continua, cuyas observaciones habíamos agrupado en intervalos de clase para configurar una muestra de $N=275$ individuos.

2.1. Mediana

Es a la vez una medida de tendencia central y de posición (MIR), ya que es el punto de la distribución hasta el cual se ha acumulado la mitad de las observaciones, coincide con el percentil 50 (MIR).

2.2. Percentiles

A. DEFINICIÓN:

Son estadísticos de posición (MIR) que dividen el número de observaciones de la distribución en partes porcentuales acumulativamente, indicando el porcentaje de la distribución que se acumula hasta el valor del percentil (4MIR). Ej: el percentil 10 es aquel valor de la variable hasta el cual se ha acumulado el 10% de las observaciones (inclusive), de forma que queda el 90% por encima de dicho valor.

En la distribución de nuestro ejemplo el valor del percentil 90 (P_{90}) es 260,95. Esto quiere decir que el 90% de los individuos de la muestra tienen un nivel sérico de colesterol igual o menor a 260,95 mg/dl, y el 10% restante tiene más de 260,95 mg/dl.

mg/dl	260,95
90%	10%

Percentil "x" = "y" significa que hay un "x" % de individuos con menor o igual valor que "y" (4MIR).

$P_{80}=30$ cms \rightarrow el 80% tienen menor o igual que 30 cms; o el 20% tienen más que 30.

Los percentiles son estadísticos de posición que dividen el número de observaciones de la distribución en partes porcentuales acumulativamente. (4+)

B. CARACTERÍSTICAS:

Especialmente útiles en la descripción de distribuciones muy sesgadas con valores extremos asimétricos.

Muy adecuados para delimitar los valores raros. Ej: P97 y P3 de una distribución.

El percentil 50 coincide con la mediana (al igual que decil 50 y cuartil 50).

C. TIPOS:

a. **CENTILES:** dividen las observaciones de la distribución en 100 partes iguales (1,2,3,4...100).

b. **DECILES:** lo hacen en 10 partes iguales (10,20,30...100).

c. **CUARTILES:** lo hacen en 4 partes iguales (25,50,75,100).

Medidas de posición: localizan un dato determinado dentro de la distribución.

- Mediana: coincide con P50.
- Percentiles: dividen la distribución en partes porcentuales. Localizan valores raros, especialmente en distribuciones muy sesgadas.

3. Medidas de dispersión

Nos describen cómo de agrupados o dispersos se encuentran los datos de la muestra en torno a los valores centrales anteriores, siendo una expresión de la fluctuación del fenómeno estudiado.

MIR 13 (10189) (190): Con objeto de comprobar la eficacia de un tratamiento para dejar de fumar se compara un grupo control (con placebo) con un grupo tratado. Para que los grupos sean comparables es importante que no difieran mucho en la edad de los participantes. Nos informan que la media de edad en el grupo control es 52 años y que en el grupo tratado también es 52 años. A partir de dicha información podemos decir que:

1. Los grupos no difieren respecto a la distribución de la variable edad.
2. Si el estudio está bien diseñado, no nos puede dar la misma media de edad en ambos grupos.
3. Para comparar la distribución de la variable edad en ambos grupos sería conveniente conocer una medida de dispersión como la desviación típica además de la media. *
4. Para la conclusión final no importa la distribución de la edad en ambos grupos, sólo si el tratamiento es efectivo o no.
5. Si además de la media, coinciden la mediana y la moda podemos afirmar que los grupos no difieren respecto a la distribución de la variable edad.



Las medidas de dispersión estudian cómo de agrupados o separados están los datos entorno a los valores centrales de la distribución

3.1. Rango

A. DEFINICIÓN:

Diferencia entre los valores máximo y mínimo de la variable. Ej: en 2,5,6,7,8,120 sería 118 (120-2).

B. CARACTERÍSTICAS:

Sólo aplicable a variables cuantitativas.

Es la medida de dispersión que menos información proporciona (carece de utilidad en inferencia estadística).

3.2. Desviación cuartílica

Semidiferencia entre los cuartiles 3 y 1 (75% y 25%), por lo que refleja el promedio simple de datos incluidos en los dos cuartiles centrales.

$$DQ = \frac{1}{2} (Q_3 - Q_1)$$

Algunos autores definen otra medida, "recorrido intercuartílico", y se refieren a la diferencia entre tercer y primer cuartiles, abarcando el 50% central de los datos (sin dividir entre dos).

3.3. Desviación media

A. DEFINICIÓN:

Promedia las desviaciones de los datos de la distribución respecto a la media, hace la media de los valores absolutos de las desviaciones respecto a la media. Ej: 2,4,6,8. La media es 5. La desviación media es la media de las desviaciones (en valor absoluto: sin negativos). 2-5; 4-5; 6-5; 8-5 → (en valores absolutos): (3+1+1+3)/4 → Sería de 2.

La suma de las desviaciones a la media se anula (-1, -3, +1 y +3 al sumarlos se anularían), por eso utilizamos los valores absolutos.

$$DM = \frac{\sum_{i=1}^N |x_i - \mu|}{N}$$

B. CARACTERÍSTICAS:

Sólo aplicable a variables cuantitativas.

Escasa operatividad por el empleo de valores absolutos en estadística.

3.4. Varianza y desviación típica o estándar

A. DEFINICIÓN:

La varianza promedia los cuadrados de las desviaciones (hace la media de los cuadrados de las desviaciones a la media).

En el ejemplo anterior: $[3^2 + 1^2 + (-1)^2 + (-3)^2]/4$.

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2 \cdot n_i}{n}$$

La desviación típica o estándar es la raíz cuadrada de la varianza.

$$S = \sqrt{S^2}$$

B. CARACTERÍSTICAS:

Sólo calculables en variables cuantitativas.

Son las medidas que mejor expresan la variabilidad (MIR) del fenómeno estudiado, y las más utilizadas. Cuanto mayores sean la varianza y la desviación típica de la distribución, mayor será su variabilidad.

La varianza presenta el inconveniente de estar expresada en unidades que son el cuadrado de las unidades de las observaciones originales, pero esto se obvia con la desviación típica o estándar (expresada en las mismas unidades que la media).

En casos en que no se utilice la media por no ser un valor representativo (distribuciones muy sesgadas), se recomienda no utilizar tampoco la varianza ni desviación típica.

3.5. Coeficiente de variación de Pearson

A. DEFINICIÓN:

Es *adimensional* (MIR), es decir, no tiene unidades de medida. Se calcula dividiendo la desviación típica entre la media de una distribución y multiplicando por 100 (MIR) (desviación típica "relativizada" a la media y expresada en porcentaje).

$$CV = \frac{S}{X} \cdot 100$$

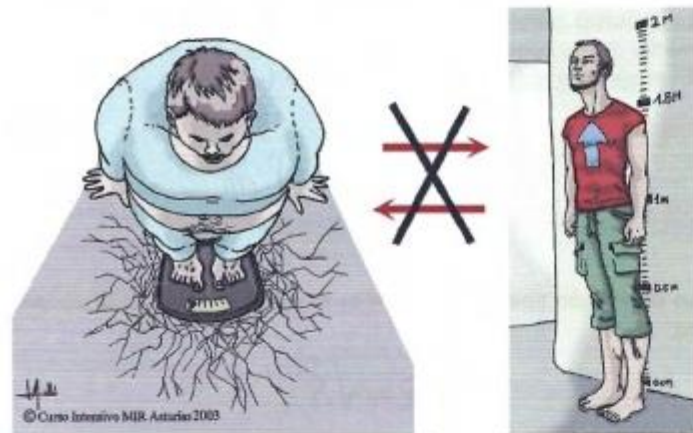
REGLA NEMOTÉCNICA



Concha Velasco es Superior a la Media

El Coeficiente de Variación de Pearson es un valor **adimensional**, es decir, sin unidades.

Son **adimensionales** la razón y el coeficiente de variación de Pearson.



El coeficiente de variación de Pearson se utiliza en la comparación de la variabilidad de distribuciones que utilicen distintas unidades de medida

B. CARACTERÍSTICAS:

Frecuentemente utilizado en la comparación de la dispersión o variabilidad de **métodos de medida diferentes (3MIR)** en situaciones en que las desviaciones típicas no son comparables directamente por estar referidas a distintas medias.

Medidas de dispersión: grado de variabilidad con que se separan o agrupan los valores de la distribución.

- **Rango (recorrido, amplitud):** diferencia entre los valores máximo y mínimo.
- **Desviación media:** promedia los valores absolutos de las desviaciones a la media.
- **Varianza S²:** promedia los cuadrados de las desviaciones a la media. Su unidad está elevada al cuadrado.
- **Desviación típica o estándar S:** raíz cuadrada de la varianza. Se expresa en las mismas unidades que la media. Medida de dispersión más utilizada.
- **Coeficiente de variación de Pearson:** cociente adimensional entre desviación típica y la media de la distribución (x100). Es la medida de dispersión de elección a la hora de comparar métodos de medida diferentes, que usen unidades de medida distintas.

No hay que confundir ... con ...

Variable: Función que puede adquirir distintos valores. Pueden ser cuantitativas (discretas, continuas) o cualitativas (nominales, ordinales).

Distribución: Conjunto de observaciones sobre los distintos valores que toma una variable.

Proporción: $\frac{a}{a+b}$

Razón: $\frac{a}{b}$

Casos nuevos

Tasa: *Personas · Tiempo*

Diagrama de barras: Gráfica para variables *cualitativas*. La altura de las barras es proporcional a las frecuencias.

Histograma: Gráfica para variables *cuantitativas continuas*. La superficie de los rectángulos es proporcional a las frecuencias.

Media aritmética: Promedio de todos los valores de la distribución. Es *arrastrada* por los valores extremos. Sólo variables cuantitativas.

Mediana: Valor que deja tantas observaciones por debajo como por encima. Mejor medida de centralización que la media en distribuciones sesgadas (asimétricas). Variables cuantitativas y cualitativas ordinales.

Moda: Valor más frecuente. Puede haber varias en una distribución.

Cualquier tipo de variable.

Percentil: valores que dividen la muestra en 100 partes iguales abarcando hasta el valor del percentil *inclusive*.

Deciles: percentiles 10, 20...
Cuartiles: percentil 25,50,75
La mediana es el percentil 50.

Desviación media: Medida de dispersión. Promedio de los valores absolutos de las desviaciones. Poco operativa.

Desviación típica o estándar: Medida de dispersión. Raíz cuadrada de la varianza. Se expresa en las mismas unidades que la variable.

Coeficiente de variación: Medida de variabilidad relativa.

Varianza: Medida de dispersión. Promedio de los cuadrados de las desviaciones.

$\frac{\text{Desviación típica}}{\text{Media}} \cdot 100$

Análisis de la varianza: Prueba de significación estadística que compara las medias de 3 ó más distribuciones.

Análisis multivariante: Técnicas de inferencia estadística para el estudio simultáneo de diversas variables. Control de sesgos de confusión.

repeMIR

El coeficiente de variación de Pearson se emplea para comparar la variabilidad relativa de diferentes distribuciones (ej. métodos de medida). Es **adimensional**. (3+)



RESUMEN DE TENDENCIA CENTRAL Y VARIABILIDAD

En estadística descriptiva se utilizan distintas medidas para caracterizar el comportamiento de las variables a estudio. Existen tres grandes grupos: a) medidas de tendencia central, b) medidas de posición y c) medidas de dispersión (variabilidad).

1. MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL

- Nos informan sobre los valores centrales hacia los que tiende la distribución de la variable. Las más importantes son: media (MIR), mediana (MIR) y moda (MIR).

1.1. MEDIA ARITMÉTICA

- Medida de tendencia central más utilizada y de fácil manejo matemático (MIR). Promedia los valores de la distribución. Sólo podemos calcularla con variables cuantitativas (continuas o discretas) y con intervalos de clase cerrados. No se recomienda en distribuciones muy asimétricas, por ser arrastrada por la cola de valores extremos (2MIR). Otras medias: ponderada, geométrica (para datos de crecimiento exponencial), armónica y cuadrática.

1.2. MEDIANA

- Deja la mitad de la distribución a cada lado (3MIR) (coincide con el percentil 50). Su cálculo es posible en variables cuantitativas y cualitativas ordinales, y no necesita que los intervalos de clase estén cerrados. De elección en distribuciones asimétricas (3MIR), ya que no se influye por los valores extremos. En distribuciones simétricas unimodales (distribución Normal) la media, mediana y moda coinciden (MIR) en el punto central.

1.3. MODA

- Valor más frecuente, pudiendo ser la distribución uni o multimodal. Poco utilizada, pero válida para cualquier tipo de variable.

2. MEDIDAS DE POSICIÓN

- Son localizadores de un dato dentro de la distribución, siendo ésta dividida en partes equipropocionales. Los más importantes son: mediana (coincide con el percentil 50) y percentiles.

2.1. PERCENTILES

- Dividen la distribución en partes porcentuales acumulativamente. Y así expresan el porcentaje (proporción) de la distribución con valores iguales o inferiores a uno dado (4MIR). Ejemplo: $P_{80} = 30$ cms, significa que el 80% de los valores de la distribución son iguales o inferiores a 30 cms, siendo el 20% superiores. Localizan valores raros, especialmente en distribuciones muy sesgadas. Tipos: percentiles o centiles (100 partes iguales), deciles (10 partes) y cuartiles (4 partes).

3. MEDIDAS DE DISPERSIÓN

- Nos informan acerca de cómo de dispersos o agrupados están los valores de la distribución en torno a su centro. Los más importantes son: rango, desviación media, desviación estándar, varianza y coeficiente de variación (Pearson).

3.1. RANGO (RECORRIDO, AMPLITUD)

- Diferencia entre los valores máximo y mínimo.

3.2. DESVIACIÓN MEDIA

- Promedia los valores absolutos de las desviaciones a la media. Poco operativa por utilizar valores absolutos.

3.3. VARIANZA (S^2)

- Promedia los cuadrados de las desviaciones a la media. Sus unidades vienen expresadas al cuadrado (si la media está en "cms", la varianza vendrá expresada en "cms²").

3.4. DESVIACIÓN TÍPICA O ESTÁNDAR (S)

- Raíz cuadrada de la varianza, por lo que sus unidades son iguales a la media. Es la medida de dispersión más utilizada.

3.5. COEFICIENTE DE VARIACIÓN DE PEARSON

- Cociente entre desviación típica y la media de la distribución expresada en forma de porcentaje (x100) (MIR). Es un valor adimensional: se anulan las unidades de medida del numerador (desviación típica) y denominador (media), por ser las mismas.
- Es la medida de dispersión de elección a la hora de comparar métodos de medida diferentes (3MIR), que usen unidades distintas.

1. Conceptos básicos

1.1. Definición de probabilidad

La probabilidad es una medida de la verosimilitud de que un determinado suceso ocurra o no, con respecto a otros. Ej: si afirmamos que la probabilidad de que un fármaco cure a un enfermo es $P(\text{curación}) = 0,7$ (ó 70%), es como decir que al prescribir el fármaco a 100 enfermos esperaríamos que curase a 70 y fracasase en 30, como lo más probable.

Matemáticamente se define la probabilidad de un suceso $P(A)$ como el límite hacia el que tiende su frecuencia relativa (simple o acumulada) cuando el número de observaciones tiende a infinito.

$$P(A) = \lim_{n \rightarrow \infty} f_n(A)$$



La probabilidad del suceso aleatorio viene determinado por el límite al que tiende su frecuencia relativa cuando el número de observaciones tiende a infinito

Recordemos que tanto la frecuencia relativa como la proporción son medidas de probabilidad.

1.2. Experimento aleatorio

Proceso cuyo resultado no se puede predecir antes de realizarlo, depende del azar. Ejemplo: elegir al azar 10 individuos de la población y comprobar cuántos de ellos tienen grupo sanguíneo AB.

1.3. Espacio muestral

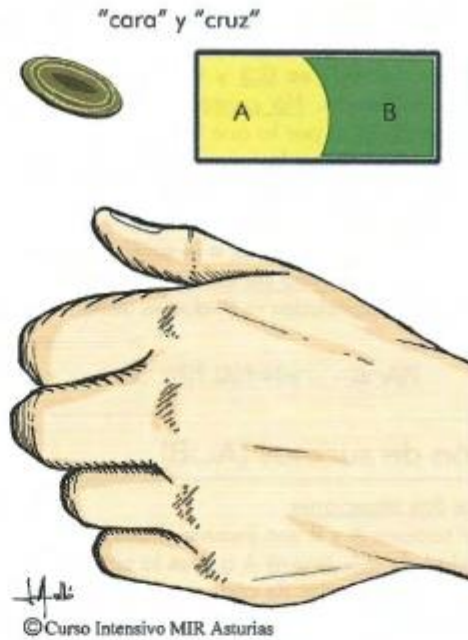
Conjunto de todos los resultados posibles de un experimento aleatorio. Se simboliza por Ω o E. Podemos considerar que es el fenómeno a estudio, pudiendo ser: a) finito (grupos sanguíneos A, B, AB, O) o b) infinito (números naturales 1, 2, 3...n). La suma de las probabilidades de todos los sucesos elementales de un espacio muestral, o probabilidad del espacio muestral, es igual a la unidad; es lo que se denomina suceso seguro. Es decir, $\sum P(e_i) = P(E) = 1$

1.4. Suceso

Un suceso es cualquier subconjunto de un espacio muestral. Puede ser elemental (un único elemento) o compuesto (ejemplo: elegir al azar diez individuos, y que dos de ellos tengan grupo sanguíneo AB).

A. SUCESO COMPLEMENTARIO:

Para un suceso A de un determinado espacio Ω , su suceso contrario o complementario (A^c) es el que ocurre siempre que no ocurre A, de forma que $P(A^c) = 1 - P(A)$. Ej: si la probabilidad de tener un grupo sanguíneo AB fuera 0,2 o 20%, la probabilidad del suceso complementario (no-AB: puede ser A, B ó O) sería de $1 - P(AB)$, es decir, 0,8 u 80%.

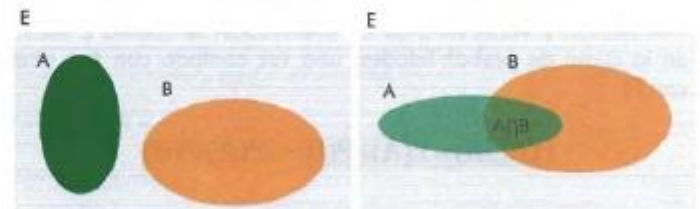


Sucesos complementarios: el suceso de A será B, si, siempre que no ocurra A, sucede B. Son incompatibles y la suma de ambos es el espacio muestral

Se cumple que dos sucesos complementarios son excluyentes mutuamente y su suma resulta 1 (probabilidad del espacio muestral, suceso seguro).

B. SUCESOS INCOMPATIBLES:

Dos sucesos A y B del espacio Ω son incompatibles si son mutuamente excluyentes, es decir, su realización simultánea es imposible: si A, no B, y viceversa. Ej: los sucesos "ojos azules" y "ojos castaños" son incompatibles, mutuamente excluyentes, y no complementarios (existen ojos de otros colores).



Dos sucesos son incompatibles si no pueden darse nunca a la vez

C. SUCESOS DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES:

Dos sucesos A y B son independientes cuando la probabilidad de que ocurra uno de ellos no depende de la probabilidad de que ocurra el otro (no está condicionada al otro). Ej: un antiviral tiene una probabilidad del 85% de curar una viriasis y un marcapasos de curar una arritmia del 80%; y parecen independientes (no es lógico que un antiviral condicione al marcapasos ni viceversa).

Y serán dependientes si la probabilidad de que uno suceda está condicionada al hecho de que ocurra el otro, haciéndolo más o menos probable. Ej: supongamos que la cloxacilina cura el 30% de las estafilococias, pero si el estafilococo no es meticilín-resistente entonces sube al 95%; son sucesos dependientes. Evidentemente la eficacia de la cloxacilina viene condicionada por el hecho de que los estafilococos sean o no meticilín-resistentes.

Dos sucesos son incompatibles si son mutuamente excluyentes

Sucesos independientes: la probabilidad de que uno ocurra no influye en que suceda el otro.

2. Operaciones básicas

2.1. Intersección de sucesos ($A \cap B$)

Siempre que dos sucesos (A y B) sean independientes, la probabilidad de que ocurran los dos a la vez (A y B al mismo tiempo) es el producto de las probabilidades de ambos (MIR):

$$P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B)$$

Ej: P("tener ojos verdes") es 0.3 y P("padecer Parkinson") es 0.02 en cierta población. No parecen influir el uno sobre el otro (son independientes) por lo que la probabilidad de que un enfermo de Parkinson tenga los ojos verdes será de 0.3 x 0.02 (0.006).

La misma ley se puede generalizar a N sucesos independientes, de modo que la probabilidad de que ocurran A y B... y n es el producto de las probabilidades individuales (MIR).

$$P(A \cap B \cap \dots \cap n) = P(A) \cdot P(B) \cdot \dots \cdot P(n)$$

2.2. Unión de sucesos ($A \cup B$)

Pueden darse dos situaciones:

1. Si dos sucesos A y B son **incompatibles**, entonces la probabilidad de que ocurra A o B es la suma de las probabilidades individuales de cada uno.

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B)$$

2. Si A y B son **compatibles** (pero independientes), entonces la probabilidad de que ocurra A o B (al menos uno de los dos podiendo ocurrir ambos) es la suma de las probabilidades de ambos menos su producto (al sumar A y B se cuenta dos veces el área de intersección, debe contarse sólo una vez):

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A) \cdot P(B)$$

Si nos preguntaran la probabilidad de A o B, pero que no pudieran darse los dos a la vez, calculamos dicha probabilidad P como $P(A) + P(B) - 2P(A \cap B)$ (MIR), ya que debemos restar su intersección 2 veces (el área de intersección se cuenta 2 veces en la suma de probabilidades: una vez contada con A y otra con B).

$$P(A \cup B) = P(A) + P(B) - 2P(A) \cdot P(B)$$

2.3. Probabilidad condicionada [$P(A/B)$] (Teorema de Bayes)

Si dos sucesos A y B no son independientes y $P(B) \neq 0$, la probabilidad del suceso A condicionada a B [$P(A/B)$] expresa la probabilidad de que, habiendo ocurrido B, ocurra A:

$$P(A/B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

Ojo porque, al no ser A y B independientes, la probabilidad de que ocurran A y B (numerador) no es el producto de sus probabilidades respectivas; esta probabilidad debe conocerse mediante su investigación directa.

Otra manera de escribirlo, teniendo en cuenta que para sucesos condicionados (no independientes), $P(A \cap B) = P(B/A)P(A)$:

$$P(A/B) = \frac{P(B/A)P(A)}{P(B)}$$

El teorema de Bayes curiosamente calcula la probabilidad de que ocurra A condicionado a B utilizando la probabilidad de B condicionado a A (un poco lioso...). El siguiente ejemplo ilustra su verdadera utilidad práctica:

- Llamemos suceso A a la probabilidad de que llueva en Oviedo este fin de semana, y suceso B a la probabilidad de sufrir un accidente de tráfico en Oviedo.

- Supongamos que conocemos la probabilidad de que llueva en Oviedo este fin de semana (suceso A), y la probabilidad de sufrir un accidente de tráfico (suceso B). También conocemos la probabilidad de sufrir un accidente de tráfico si llueve (suceso B condicionado a A, es decir B/A).

Nos informan de que ha habido un accidente en Oviedo este fin de semana, pero no estábamos en la ciudad y desconocemos qué tiempo hacía. El Teorema de Bayes nos indica la probabilidad de que haya llovido una vez que sabemos que ha ocurrido un accidente, es decir $P(A/B)$.

Sucesos

- **Sucesos complementarios**: si A, no B, y viceversa (son por definición incompatibles, y su suma es el espacio muestral).
- **Sucesos incompatibles**: mutuamente excluyentes.
- **Sucesos independientes**: la probabilidad de uno no influye en la del otro.

Operaciones básicas

- **Intersección**: siendo independientes, la probabilidad de A y B (simultáneamente) es el producto de las probabilidades de ambos. Para más de dos, se procede de forma análoga (producto de sus probabilidades).
- **Unión**: probabilidad de A o B (uno, otro o ambos) es la suma de las probabilidades únicamente si son incompatibles; si son compatibles, se resta a dicha suma la probabilidad de la intersección.
- **Probabilidad condicionada**: la probabilidad de uno influye en la del otro.



1. CONCEPTOS BÁSICOS

1.1. DEFINICIÓN

- La probabilidad de un suceso es la verosimilitud de que éste ocurra. Matemáticamente es el límite al que tiende su frecuencia relativa cuando el número de observaciones tiende a infinito. Si la probabilidad de que un fármaco cure es de 0.7 (70%), esperaríamos que curase a 70 de cada 100, como lo más probable.

1.2. ESPACIO MUESTRAL

- Conjunto de todos los resultados posibles de un experimento aleatorio. Su probabilidad es 1: suceso seguro.

1.3. SUCESO COMPLEMENTARIO

- Si dos sucesos son complementarios, serán mutuamente excluyentes y la suma de sus probabilidades será de 1, ya que siempre que uno no se dé, sucederá el otro. Siempre que A, no B; y siempre que B, no A.

1.4. SUCESOS INCOMPATIBLES

- Dos sucesos son incompatibles si son mutuamente excluyentes, su realización simultánea es imposible.

1.5. SUCESOS INDEPENDIENTES

- Cuando dos sucesos son independientes la probabilidad de que uno suceda no influye (ni depende) en el hecho de que ocurra el otro.

2. OPERACIONES BÁSICAS

2.1. INTERSECCIÓN DE SUCESOS (A Y B)

- La probabilidad de que ocurran a la vez (intersección) dos sucesos A y B se puede calcular como el producto de sus probabilidades, siempre que A y B sean independientes (MIR). Si la probabilidad de A es 0.3 y la de B 0.5, ambos independientes, la probabilidad de A y B (simultáneamente) será de $0.3 \times 0.5 = 0.15$. De forma análoga se procede para varios sucesos: el producto de sus probabilidades será la probabilidad de que todos ellos ocurran simultáneamente, siempre que sean independientes (MIR).

2.2. UNIÓN DE SUCESOS (A O B)

- Dados dos sucesos A y B, la probabilidad de que al menos uno ocurra (A o B) se puede calcular como la suma de las probabilidades de ambos, siempre que sean incompatibles (no se pueden dar a la vez). En caso de que sean compatibles, la probabilidad de que al menos uno ocurra (A, B o los dos) será la suma de sus probabilidades, restando la probabilidad de su intersección: $P(A) + P(B) - P(A \cap B)$. La probabilidad de A o B, pero que no pudieran darse los dos a la vez, es igual a $P(A) + P(B) - 2P(A \cap B)$ (MIR).

2.3. PROBABILIDAD CONDICIONADA

- Si dos sucesos A y B no son independientes (son dependientes) y la probabilidad de B no es cero, la probabilidad de A condicionada a B será igual al cociente entre la probabilidad de su intersección y la probabilidad de B (¡ojo!, porque $P(A \cap B)$ no puede calcularse como el producto de probabilidades en este caso: son dependientes).



En capítulos previos hemos visto que las mediciones realizadas sobre los individuos de una muestra originan una distribución en la que a cada valor de la variable estudiada – colesterolemia– le corresponde una frecuencia con que ha sido observado –número de veces que medimos 163 mg/dl de colesterolemia, por ejemplo. Esto es lo que se conoce como distribución muestral. Es decir, tenemos una distribución donde relacionamos el valor de la variable con el número de individuos de nuestra muestra que presentan ese valor.

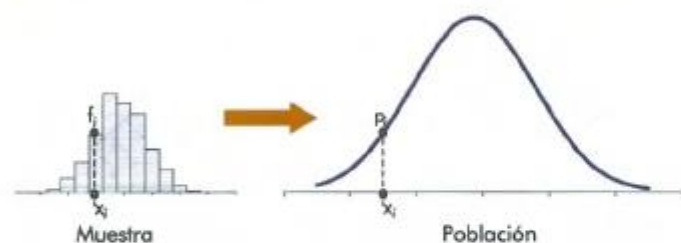
Una vez visto el significado de probabilidad, podemos ahora extender el concepto de distribución como paso previo a los capítulos de inferencia estadística.

1. Conceptos básicos

1.1. Frecuencia relativa y probabilidad

Habíamos dicho ya que la frecuencia relativa es una medida de probabilidad. Y recordemos que, si se hacen bien las cosas, una muestra debe representar a la población de la que se ha extraído. Por ello,

“Si a cada valor de una variable le corresponde una determinada frecuencia relativa en la distribución muestral, análogamente a cada valor le corresponderá una determinada probabilidad de aparición al extraer al azar un sujeto de la población.”



Esta probabilidad dependerá de las propiedades de la distribución de la variable en la población (distribución poblacional de la variable). Sin embargo, en función de una serie de datos de la muestra (media y desviación típica) y cumpliendo la variable en la población ciertos requisitos (distribución gaussiana o normal), se puede calcular la probabilidad de aparición de un valor de la variable en la distribución poblacional a partir de los datos obtenidos en la distribución muestral. Y es éste nuestro objetivo fundamental.

1.2. Variable aleatoria y función de probabilidad

A. VARIABLE ALEATORIA:

Todo fenómeno que toma diversos valores numéricos, dependientes de los resultados de un fenómeno aleatorio, con distintas probabilidades. Puede ser de tipo cualitativo (nominal u ordinal) o cuantitativos (discreto o continuo), siendo éste último caso el más frecuente en inferencia estadística.

B. FUNCIÓN DE DENSIDAD DE PROBABILIDAD¹:

Función matemática $f(x)$ que predice la probabilidad de presentación de los distintos valores de una variable aleatoria en la distribución poblacional. Asigna a cada valor o intervalo de valores de la variable su probabilidad de aparición.

C. FUNCIÓN DE DISTRIBUCIÓN DE PROBABILIDAD:

Función matemática $F(x)$ que expresa la probabilidad acumulada (de manera análoga a las frecuencias acumuladas en las distribuciones muestrales). Esta herramienta matemática nos informa acerca de la probabilidad de encontrar valores iguales o inferiores a uno dado.

Funciones de probabilidad

Función de densidad	Función de distribución
Frecuencia relativa de cada valor	Frecuencia relativa acumulada de cada valor

2. Modelos de distribuciones de probabilidad

El conocimiento de las funciones de probabilidad para cada una de las variables o fenómenos en particular puede parecer inalcanzable; habría que tener un montón de ecuaciones y tablas para cada variable médica: edad, talla, peso, colesterolemia, uricemia...

Afortunadamente, se han definido varios modelos con funciones y propiedades definidas que nos sirven para el estudio de todas estas variables, evitándonos recurrir a una tabla (o función) para cada una de ellas. Estos modelos son las leyes o distribuciones de probabilidad teóricas. Las más importantes son:

- Distribución normal o gaussiana. Modelo de distribución más utilizada.
- Distribución binomial. Utilizada para variables cuantitativas discretas, definidas por el número de individuos que verifican una característica dicotómica (variables dicotómicas: cuántos hombres/ mujeres en una población, cuántos curar/ no curan con un fármaco).
- Distribución de Poisson. Usada en situaciones de gran tamaño muestral (n grande) y probabilidad de aparición extremadamente pequeña (p pequeña). Ej. número de opositores MIR tranquilos y relajados durante todo el tiempo de preparación.



REPASO

- En una distribución muestral cada valor de la variable tiene una frecuencia relativa, que expresa su probabilidad. Si el procedimiento de muestreo ha sido correcto, esta distribución muestral será representativa de la distribución poblacional de la variable.
- En la distribución poblacional la probabilidad de presentación de cada valor de la variable obedecerá a determinadas funciones de densidad y distribución de probabilidad. A este efecto se han definido leyes o distribuciones de probabilidad teóricas, proporcionando modelos ajustables al comportamiento de los fenómenos para su estudio. Entre las más utilizadas se encuentran la distribución Normal y la distribución binomial.

2.1. Distribución normal

Es la más frecuentemente utilizada y sus propiedades son el fundamento de los procedimientos de inferencia más importantes. No es de extrañar: la mayor parte de las variables aleatorias en Biomedicina siguen una distribución de este tipo (altura, peso, colesterolemia, coeficiente intelectual...).

También se denomina campana de Gauss (tiene forma de campana y la descubrió Gauss).

¹ Siendo puristas (no para el MIR), hablamos de función de probabilidad en variables aleatorias discretas y función de densidad (de probabilidad) en variables aleatorias continuas.



Gauss, poco después de lo de la campana

A. CARACTERÍSTICAS:

1. Está definida por una función de probabilidad continua (2MIR) asintótica al eje de abscisas, por lo que es teóricamente posible cualquier valor de x entre $-\infty$ e ∞ (MIR) (nunca llega a haber un valor máximo o mínimo, siempre puede haber uno mayor o menor respectivamente).



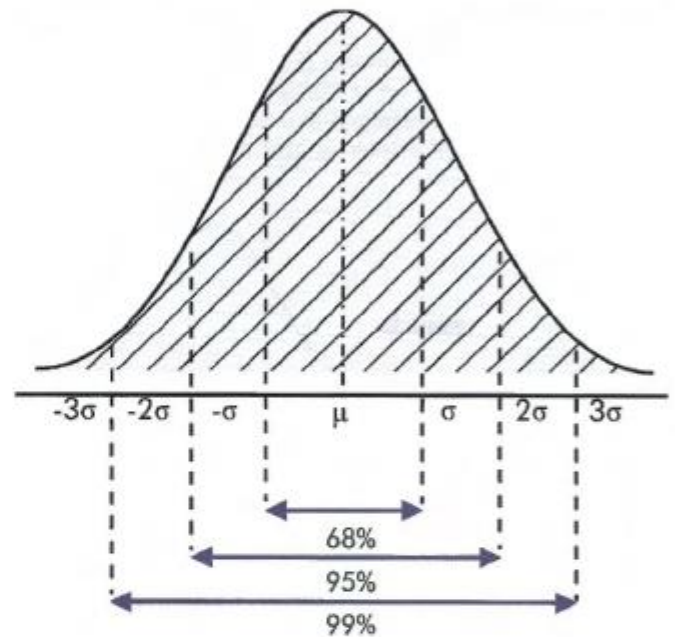
La distribución normal es asintótica con el eje de abscisas, lo que significa que cualquier valor es posible entre $-\infty$ e ∞

- Es simétrica respecto al punto central (3MIR) de la campana donde coinciden media, mediana y moda (3MIR), lo que quiere decir que: a) es el **valor medio** (media o μ), b) deja el 50% de la distribución a cada lado (MIR) (mediana) y c) es el **valor más frecuente** (moda), disminuyendo hacia los lados, por lo que es además unimodal (MIR).
- La distancia entre este centro y el punto de inflexión coincide con una **desviación estándar** o σ . De forma que la función queda suficientemente definida por la media aritmética (μ) y la desviación estándar (σ), o **varianza** (σ^2) (MIR). Cuanto **más grande es σ** , más se **achata** la campana (más plana). A esta característica se la conoce como **curtosis**: a) mesocúrtica (típica distribución normal); b) leptocúrtica (más puntiaguda); c) platocúrtica (más aplanada).
- Su **dispersión** está perfectamente definida:
 - El intervalo $\text{media} \pm \text{una desviación estándar}$ [$\mu \pm \sigma$] agrupa aproximadamente el 68% de los valores centrales (MIR).

- El intervalo $\text{media} \pm \text{dos desviaciones estándar}$ [$\mu \pm 2\sigma$] agrupa aproximadamente el 95% de los valores centrales (5MIR).
- El intervalo $\text{media} \pm \text{tres desviaciones estándar}$ [$\mu \pm 3\sigma$] agrupa aproximadamente el 99% de los valores centrales.

repeMIR

- El intervalo [$\bar{X}_m \pm S_{\bar{X}}$] contendrá a μ con una probabilidad del 68%.
- El intervalo [$\bar{X}_m \pm 2S_{\bar{X}}$] contendrá a μ con una probabilidad del 95%.
- El intervalo [$\bar{X}_m \pm 3S_{\bar{X}}$] contendrá a μ con una probabilidad del 99%. (5+)



En una distribución normal. El 68% de los valores centrales se agrupan en el intervalo $\text{media} \pm \text{una desviación típica}$; 95% entre $\text{media} \pm \text{dos desviaciones típicas}$, y 99% entre $\text{media} \pm \text{tres desviaciones típicas}$.

EJEMPLO:

Si la media de una distribución normal es de 30 cms y su desviación estándar de 5 cms, podremos asegurar que:

- Entre 25 y 35 cms se encuentra aproximadamente el 68% de los valores centrales de la distribución [$\mu \pm \sigma$].
- Entre 20 y 40 cms se encuentra aproximadamente el 95% de los valores centrales de la distribución [$\mu \pm 2\sigma$].
- Entre 15 y 45 cms se encuentra aproximadamente el 99% de los valores centrales de la distribución [$\mu \pm 3\sigma$].

NOTA: Matemáticamente los intervalos correctos serían los siguientes: a) 68%: $\mu \pm 1$; b) 95%: $\mu \pm 1.96$; c) 99%: $\mu \pm 2.56$. Sin embargo, la aproximación que os recomendamos es la que hasta ahora han preguntado siempre en el MIR, y es además más sencilla de recordar.

Otro tipo de ejercicio no preguntado aún en el MIR: Media 50 años y desviación estándar de 10 años (de la pregunta anterior)...

- ¿Cuántos tienen más de 70 años y menos de 30? Respuesta: 5%.
- ¿Cuántos tienen más de 70 años? Respuesta: 2.5%.
- Y, ¿cuántos viven más de 80 años?...Respuesta... (debéis utilizar el intervalo con el 99%...).

5. Podemos utilizar la distribución normal (y aplicar sus propiedades) siempre que:

- La variable a estudio siga una distribución normal (MIR).
- El tamaño muestral sea lo suficientemente grande (MIR) (para que represente a la distribución de la que es extraída).

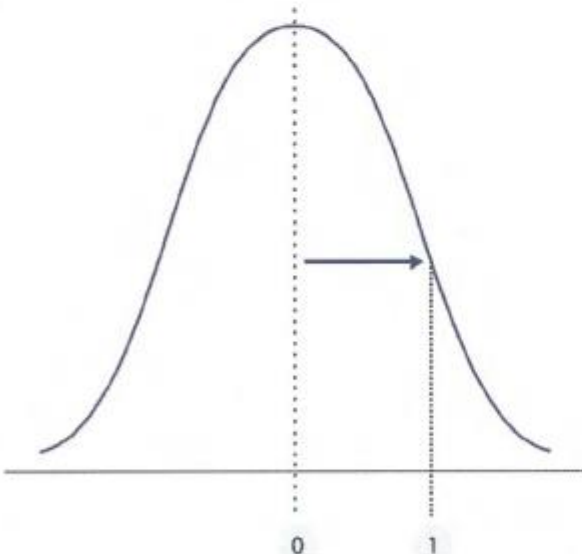
Propiedades de la Distribución Normal (9MIR)

- Función de probabilidad continua y asintótica con el eje de abscisas, donde cualquier valor de x es posible desde $-\infty$ e ∞ .
- Simétrica respecto a punto central donde coinciden media, mediana y moda:
 - es el valor promedio de la distribución
 - deja el 50% de los valores a cada lado
 - es el valor de presentación más frecuente; siendo la distribución unimodal.
- Queda suficientemente definida por la media aritmética (μ) y la desviación estándar (σ) (o su varianza: σ^2).
- Los valores centrales se agrupan como sigue:
 - el 68% en intervalo $[\mu \pm \sigma]$
 - el 95% en intervalo $[\mu \pm 2\sigma]$
 - el 99% en intervalo $[\mu \pm 3\sigma]$
- Ej: Si la media es 30 y la desviación típica es 5:
 - el 68% entre 25-35
 - el 95% entre 20-40
 - el 99% entre 15-45

B. DISTRIBUCIÓN NORMAL ESTANDARIZADA O TIPIFICADA (TRANSFORMACIÓN Z):

Cualquier distribución Normal se puede convertir en otra de media=0 y desviación típica=1, restándole a cada valor de la distribución original la media aritmética y dividiéndolo por la desviación típica ($z = (x - \text{media}) / \text{desviación típica}$).

Este procedimiento de estandarización interesa a veces desde el punto de vista práctico y se llama transformación Z. La distribución resultante se denomina distribución Normal estandarizada o tipificada, con $\mu=0$ y $\sigma=1$ (vale 1 tanto la desviación típica como la varianza). Esto hace que podamos utilizar esta distribución tipificada con todas las distribuciones normales que queramos (nos evitamos las medias y desviaciones típicas de cada una).



Distribución Normal estandarizada: media 0 y desviación típica 1

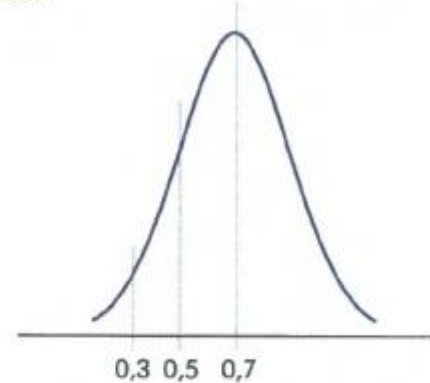
Un valor tipificado, abreviado como z , es un procedimiento que permite expresar cualquier valor inicial en términos de unidades de desviación típica, ya que la media es 0 (utilizando unas tablas).

2.2. Distribución binomial

Imaginemos que la probabilidad de que un determinado fármaco cure a un enfermo es $P=0,7$. Al aplicarlo sucesivamente a varios enfermos, cada uno de ellos presenta una dicotomía de posibilidades: curarse/ no-curarse, y lo que ocurre a

cada enfermo no está condicionado por lo que le sucede a los demás.

Si aplicamos el fármaco a una muestra de $n=100$ enfermos: ¿Cuál es la probabilidad de que se curen 50 pacientes y no se curen los 50 restantes, ó de que se curen 80 y no se curen 20? Las distintas posibilidades originan una variable discreta (proporción enfermos curados/ no-curados), que sigue una distribución binomial.



Distribución binomial de probabilidad $p=0,7$ y tamaño muestral n grande. Fijaos cómo la media de esta distribución binomial es 0,7, coincidiendo (como era de esperar) con la propia probabilidad de que el fármaco curase. Dado que en nuestro ejemplo el tamaño elegido es grande, se cumple que la distribución se aproxima a una distribución normal, coincidiendo media, mediana y moda en su centro.

A. CARACTERÍSTICAS:

- Se aplica a variables aleatorias discretas (número de individuos curados).
- La variable se define por el número de individuos, de entre los n de una muestra, que verifican una cierta característica dicotómica (el fármaco cura o no).
- La probabilidad p de presentación de dicha característica (suceso), debe ser constante e independiente en todos los individuos (la probabilidad de curación de un paciente con un fármaco no se influye por el hecho de que se cure otro).
- Los parámetros que definen una distribución binomial son la probabilidad del suceso independiente p (curación), la probabilidad del suceso complementario ($q=1-p$) y el tamaño de la muestra n .
- Al aumentar el tamaño de la muestra (n grande), la distribución tiende a aproximarse a la Normal (como en nuestro ejemplo).

Utilizamos la distribución binomial en variables dicotómicas (MIR)

2.3. Distribución de Poisson

A. CARACTERÍSTICAS:

- Podríamos considerarla un caso particular de la binomial.
- Utilizada en casos de tamaño muestral grande y variables con probabilidad de aparición pequeña. Se denomina también ley de los sucesos raros, al describir el comportamiento de variables de frecuencia muy baja. Ej. albinos en una población normal (en una población grande la probabilidad de encontrar un albino es muy pequeña), bacterias por cm^3 de aire (en una toda una "población grande de" aire la concentración de bacterias por cm^3 es escasa).

poisson

La distribución de Poisson es un caso particular de la binomial (SS), en la que la probabilidad p es muy pequeña y el tamaño n muy grande.

2.4. Otras distribuciones

Modelos especiales de distribuciones de probabilidad, denominadas **distribuciones en el muestreo**, que están asociados al proceso mismo de la inferencia estadística: **chi-cuadrado (χ^2)**, **t de Student-Fisher** y **F de Fisher-Snedecor**. Las veremos más adelante como pruebas de contraste de hipótesis.

No confundir...	con...
<p>Función de densidad de probabilidad: función matemática que asigna a cada valor una probabilidad de aparición. Análogo a <u>frecuencia relativa</u>.</p> <p>Distribución Normal: modelo teórico de distribución de probabilidad. Existen infinitas distribuciones normales, cada una de las cuales tendrá una media y desviación estándar diferentes.</p> <p>Distribución binomial: modelo teórico de distribución de probabilidad que se aplica a variables cuantitativas discretas, las cuales se definen por verificar o no una característica dicotómica. Ej. número de individuos que se curan (o no) con un fármaco.</p>	<p>Función de distribución de probabilidad: función matemática que asigna a cada valor la probabilidad de aparición de un valor igual o inferior al considerado. Análogo a <u>frecuencia relativa acumulada</u>.</p> <p>Distribución normal tipificada o estandarizada: modelo teórico de distribución de probabilidad, con valores fijos para la media -cero- y la desviación estándar -uno-. Cualquier distribución normal puede ser estandarizada mediante una transformación Z de sus valores.</p> <p>Distribución de Poisson: caso particular de la binomial, en que el tamaño muestral es muy grande y la probabilidad de aparición del fenómeno a estudio es muy pequeño. Ej. albinos en población general.</p>



RESUMEN DE PROBABILIDAD

1. CONCEPTOS BÁSICOS

- La frecuencia relativa de un valor expresa la probabilidad de aparición de dicho valor en su distribución. En inferencia estadística pretendemos calcular la probabilidad de aparición de un valor en su distribución poblacional a partir de los datos obtenidos de una distribución muestral.

2. MODELOS DE DISTRIBUCIÓN DE PROBABILIDAD

- Las más importantes son: a) distribución normal (campana de Gauss); b) distribución binomial; c) distribución de Poisson (ley de los sucesos raros).

2.1. DISTRIBUCIÓN NORMAL (CAMPANA DE GAUSS)

- Es el modelo más utilizado en inferencia estadística, siguiendo muchas variables biomédicas una distribución ajustable a ella (colesterolemia, uricemia, estatura...). Es una función de distribución de probabilidad con una propiedades muy importantes.
- Propiedades de la distribución normal (9MIR):
 - Función de probabilidad continua (2MIR) y asintótica con el eje de abscisas, donde cualquier valor de x es posible desde $-\infty$ e ∞ (MIR).
 - Simétrica respecto a punto central (3MIR) donde coinciden media, mediana y moda (3MIR):
 - es el valor promedio de la distribución
 - deja el 50% de los valores a cada lado (MIR)
 - es el valor de presentación más frecuente; siendo la distribución unimodal (MIR).
 - Queda suficientemente definida por la media aritmética (μ) y la desviación estándar (σ) (o su varianza: σ^2) (MIR)
 - Los valores centrales se agrupan como sigue:
 - el 68% en intervalo $[\mu \pm \sigma]$ (MIR)
 - el 95% en intervalo $[\mu \pm 2\sigma]$ (5MIR)
 - el 99% en intervalo $[\mu \pm 3\sigma]$
- Ej (6MIR): Si la media es 30 y la desviación típica es 5 los valores centrales estarían entre: 68% entre 25-35, 95% entre 20-40 y 99% entre 15-45.

2.2. DISTRIBUCIÓN BINOMIAL

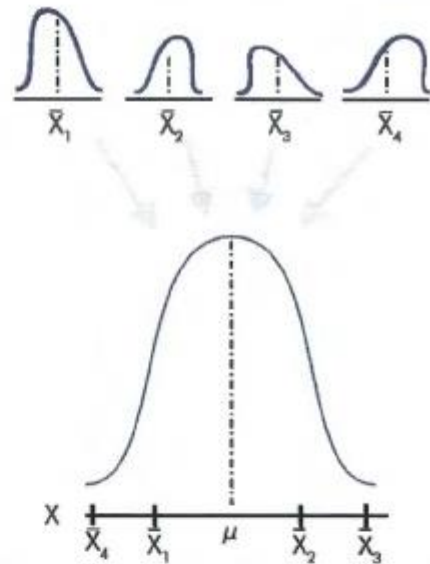
- La variable de la distribución es cuantitativa discreta, definiéndose dicha variable cómo "número de sujetos que verifican una característica dicotómica". Ej. número de sujetos que se curan con un fármaco: la variable de la distribución es discreta (número de sujetos: 1, 2, 3... ,n), pero la característica es una variable cualitativa nominal dicotómica (curación/ no curación).
- La distribución binomial se caracteriza por tres parámetros: a) la probabilidad p de aparición del suceso (curación); b) su complementario q ($q = 1-p$) (no curación); y c) el tamaño muestral n .

2.3. DISTRIBUCIÓN DE POISSON

- También denominada ley de los sucesos raros por aplicarse, como caso particular de la distribución binomial, a variables con probabilidad de aparición escasa (raro) y tamaños muestrales grandes. Ej. número de albinos en la población general

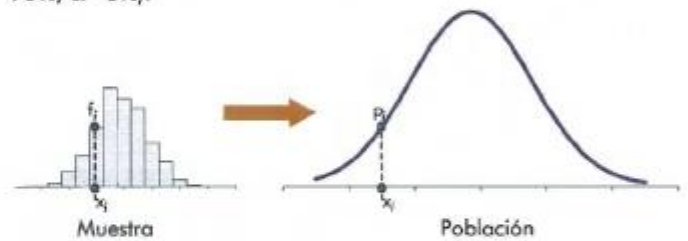
Dentro de la inferencia estadística vamos a considerar dos situaciones:

- Estimación de parámetros poblacionales.** Utilizamos medidas muestrales de un parámetro (colesterolemia) e intentamos inferir (estimar) cuál es el verdadero valor de la media de dicha variable en la población, basándonos, como veremos, en: a) en el teorema del límite central de la media, b) el error estándar de la media (de la distribución de las medias muestrales) y c) en las propiedades de la distribución Normal. Ej: muestra de 60 individuos de una población de 300 en donde detectamos que la media muestral de colesterolemia es de 150 mg/dl. Hacemos nuestros cálculos y nos resulta una media poblacional de colesterolemia para esa población de $160 \pm 2 \times 15$ mg/dl, es decir, intervalo de confianza del 95% de 130-190 mg/dl.
- Valoración de significación estadística.** Como veremos tanto el grado p de significación estadística como el cálculo de intervalos de confianza nos van a ayudar a saber si el resultado de un estudio ha sido visto porque realmente existe o simplemente por azar ("chiripa"), debido a la variabilidad de las diferentes posibles muestras. En dos ocasiones nos interesará la significación estadística:
 - Valorando si una asociación hallada entre dos variables (tabaco y cáncer de pulmón) es o no estadísticamente significativa.
 - Valorando si una diferencia entre dos grupos (% curados en los tratados con un fármaco y en los tratados con placebo) es o no estadísticamente significativa.



De una misma población se pueden extraer infinitas muestras, que siempre serán ligeramente diferentes unas a otras, aunque se utilice el mismo método de muestreo.

Podemos extraer infinitas muestras y hallar la "media de todas las medias", pero esto sería demasiado trabajo. Afortunadamente, la Estadística Inferencial nos proporciona un método para conocerla utilizando los datos de únicamente una muestra representativa cualquiera. La estrategia será dar a la pregunta una respuesta probabilística mediante la utilización de intervalos de confianza. Ej: el nivel de colesterolemia medio en la población es de 150-180 mg/dl (con un nivel de confianza del 95%, $\alpha=5\%$).



Partimos de datos provenientes de la muestra para extrapolar los resultados a la población.

Inferencia Estadística



Dentro de la Inferencia Estadística distinguimos: estimación de parámetros poblacionales y contrastes de hipótesis. Utilizan conceptos y métodos similares, pero de forma didáctica vamos a considerarlos de forma independiente.

1. Estimación de parámetros poblacionales

1.1. Valor verdadero

Extraemos una muestra de una población. Calculamos la media de una variable aleatoria (ej: colesterolemia) en los individuos de la muestra. Y ahora queremos saber cuál es el verdadero valor de la media en la población, la media poblacional μ . Se trata de pasar de la verdad en el estudio (muestra) a la verdad en el universo (población). Nuestro problema es que queremos generalizar a la población los resultados de una muestra, a pesar de que las observaciones de la muestra no son directamente aplicables, en principio, a la población; aunque la muestra sea representativa.

Ello se debe a la inevitable variabilidad en el muestreo, una de las fuentes de error aleatorio. Para k muestras diferentes extraídas de una misma población, el valor de sus k medias será siempre ligeramente distinto en cada una de ellas. Obtendremos k valores ligeramente diferentes para media muestral: $\bar{X}_1, \bar{X}_2, \bar{X}_3, \dots, \bar{X}_k$, aún cuando todas las muestras sean representativas (v. dibujo). "No es un problema de representatividad, sino de variabilidad". Cada muestra nos da una media más o menos distinta a la anterior: ¿con qué valor nos quedamos? ¿cuál es el verdadero? ¿cuál es la media poblacional?

1.2. Intervalos de confianza

A. DEFINICIÓN DE INTERVALOS DE CONFIANZA:

Un intervalo de confianza es un intervalo de valores de la variable. En la práctica, cualquier intervalo de confianza contiene o no el valor verdadero. La correcta interpretación del intervalo de confianza implica decir que si se tomaron muchas pruebas aleatorias y se establece un intervalo de confianza del 95% de cada muestra, entonces el 95% de estos intervalos contendría el verdadero parámetro estimado.

B. ERROR α Y NIVEL DE CONFIANZA:

Para calcular un intervalo de confianza el investigador debe establecer a priori el error α que asume en la estimación, es decir, la probabilidad de que el valor verdadero del parámetro estudiado quede fuera de los límites del intervalo.

El nivel de confianza de la estimación o " $1-\alpha$ " (complementario de α) determina la probabilidad de que el intervalo de confianza contenga efectivamente el valor verdadero del parámetro poblacional. Es frecuente establecer el nivel de confianza en el 95%, es decir, $\alpha=5\%$ o 0.05.

Como hemos visto tanto el nivel de confianza deseado como el error α asumido son factores determinantes del tamaño muestral, que debe ser calculado en función de las necesidades del estudio.

C. APLICACIONES:

Los intervalos de confianza se aplican a la estimación de diversos tipos de parámetros:

- Medidas descriptivas de distribuciones: media poblacional, de una proporción (60-80% de curados con un fármaco).
- Medidas de fuerza de asociación: riesgo relativo (RR de 4-4.1) odds ratio (OR de 7.8)

- c) Medidas del tamaño de un efecto: la diferencia entre los curados con 2 fármacos diferentes (diferencias de 20-30% entre los tratados con A y con B).

1.3. Error estándar de la media

La amplitud de los límites del intervalo determina la precisión en la estimación (es más preciso el intervalo 150-160 mg/dl de colesterolemia que el intervalo 140-170 mg/dl, por ser éste más amplio). La falta de precisión se debe a la variabilidad en el muestreo, ya que esta variabilidad genera un error aleatorio propio de cualquier fenómeno al azar. Pues bien, la medida de esta variabilidad en el muestreo se denomina error estándar del parámetro estudiado; como es el caso del error estándar de la media.

El error estándar de la media es la medida de dispersión más adecuada para estimar el verdadero valor de una media poblacional (MIR)



En la construcción de los intervalos de confianza para la estimación de parámetros poblacionales, utilizamos el error estándar de la media.

El error estándar de un parámetro es una medida de la variabilidad impuesta por el error aleatorio del muestreo y depende de la dispersión de la variable estudiada, su desviación típica S, y del tamaño muestral, n (MIR). Tanto es así, que el error estándar de la media se calcula (MIR) con esta fórmula:

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

En consecuencia: a mayor tamaño muestral, menor error estándar del parámetro estudiado (media), y mayor precisión en la estimación (2MIR).

Podríamos decir, que el error estándar de una muestra equivale a la desviación típica del individuo en la población.

MIR 11 (9701): Si desea conocer la imprecisión esperada al estimar la media de una variable recurrirá a:

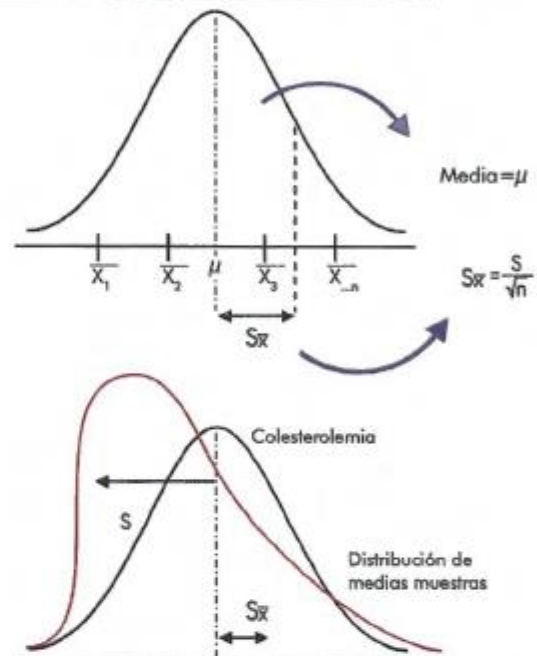
1. El error estándar (típico).*
2. La desviación estándar (típica).
3. La varianza de la variable.
4. El rango intercuartílico.
5. El coeficiente de variación.

Dado que el error estándar mide el error o imprecisión (variabilidad) a que está sujeta la estimación, utilizaremos el error estándar en el cálculo de los intervalos de confianza. Pero para ello necesitamos introducir el teorema del límite central de la media para su cálculo.

1.4. Teorema del límite central de la media

Imaginemos que de una población seleccionamos k muestras diferentes mediante muestreo repetido, y que a continuación realizamos una nueva distribución con las medias de esas k muestras, para una variable X que se ha medido. Obtenemos así la distribución de las medias muestrales, es decir, ahora la distribución no es de una variable sino de las medias de esa variable de todas las muestras extraídas.

El teorema del límite central de la media establece que, si reunimos muestras del mismo tamaño de una distribución no Normal, la distribución resultante de sus medias sí será Normal, siempre que las muestras sean suficientemente grandes. El tamaño necesario será pequeño en variables que ya de por sí sigan una distribución Normal y deberá ser mayor en variables con distribuciones muy alejadas de la Normal.



Aunque una distribución no se ajuste a la distribución Normal, el teorema del límite central de la media nos garantiza que la distribución de las medias de las infinitas muestras posibles de esa población, sí será una distribución Normal, siempre que se extraigan muestras representativas con tamaño muestral suficientemente grande.

ESTO EN LA PRÁCTICA SIGNIFICA...:

La distribución Normal tiene muchas ventajas estadísticas en su manejo: es simétrica, sus valores se pueden tipificar y utilizar tablas universales (con la media y su desviación típica ya caracterizamos la distribución). El que la distribución poblacional de una variable estudiada no se ajuste a ella supone, en teoría, que se nos van a complicar mucho todos los cálculos. Sin embargo, gracias a este teorema, podemos utilizar las ventajas de esta distribución teórica, cuando lo que buscamos es estimar un parámetro (coeficiente de inteligencia medio, colesterolemia, altura media, etc) mediante muestras a pesar de que dicho parámetro no siga una distribución normal en la población.

1.5. Cálculo del intervalo de confianza

Nos hemos quedado con una distribución, la de las medias muestrales, que, gracias al teorema del límite central de la media, podemos decir que se comporta como una distribución Normal, independientemente de las características de la distribución real de la variable estudiada (puede no seguir una distribución Normal), ¿de acuerdo?

Pues bien, habíamos dicho que podíamos caracterizar una distribución Normal conociendo simplemente su media y su desviación típica. En este caso, conociendo:

- a) μ (media poblacional, y por ende media de todas las medias muestrales).
- b) La medida de dispersión propia de esta distribución, que no puede ser otra que el error estándar de la media. Recordemos que el error estándar es la medida de la variabilidad en el muestreo, la medida de la imprecisión que nos obliga a estimar. Por lo tanto,

La distribución de las medias muestrales es una distribución Normal cuya media es μ (media poblacional) y cuya desviación típica es $S_{\bar{x}}$ (error estándar de la media) (MIR)

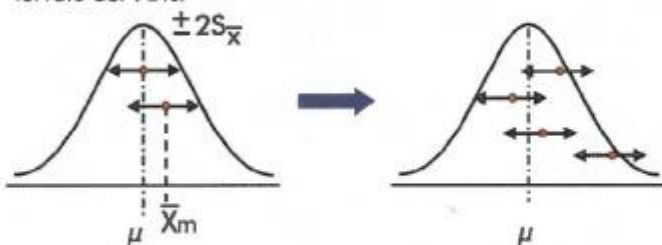
Ya que en esta distribución μ es la media y el error estándar de la media su desviación típica podemos decir, aplicando propiedades de la distribución Normal, que:

El intervalo $[\mu \pm 2S_{\bar{x}}]$ contiene el 95% central de las medias muestrales (MIR)

El intervalo $[\mu \pm 3S_{\bar{x}}]$ contiene el 99% central de las medias muestrales.

Entre esos "95% de valores" (por ejemplo) hay uno que nos interesa más: la media poblacional. Pues sólo nos queda un paso: si estos mismos intervalos (construidos con el error estándar de la media) los transportamos y los centramos sobre una media muestral (obtenida en nuestro estudio) entonces:

- La distribución de medias muestrales se forma por medias de las infinitas muestras posibles de cada población. El intervalo ± 2 errores estándares no deja de ser un área bajo la curva, que incluye el 95% de todas las medias muestrales. Si lo centramos en la media poblacional, será el 95% central del área; mientras que centrado ese intervalo sobre una media cualquiera incluirá un 95% de área no centrada, pero seguirá siendo el 95% de todo el área.
- Es decir, sólo un 5% de todas las medias muestrales se escapará del intervalo. Sólo existe un 5% de probabilidades de no coger la media poblacional, se centre donde se centre el intervalo del 95%.



Si centramos los intervalos de confianza sobre una muestra representativa cualquiera, y no sobre la media poblacional, tendremos unos intervalos que incluirán con un 68%, 95% y 99% respectivamente, a la media poblacional.

El intervalo $[\bar{X}_m \pm 2S_{\bar{x}}]$ contendrá a μ con una probabilidad del 95% (MIR)

El intervalo $[\bar{X}_m \pm 3S_{\bar{x}}]$ contendrá a μ con una probabilidad del 99%.

Tales intervalos se denominan intervalos de confianza de la media poblacional y sus límites, límites de confianza de la media. Para contestar preguntas MIR quedémonos con esto:

$[\bar{X}_m \pm S_{\bar{x}}] \Rightarrow$ Intervalo de confianza del 68%.

$[\bar{X}_m \pm 2S_{\bar{x}}] \Rightarrow$ Intervalo de confianza del 95% (7MIR)

$[\bar{X}_m \pm 3S_{\bar{x}}] \Rightarrow$ Intervalo de confianza del 99%

NOTA: Matemáticamente los intervalos correctos serían los siguientes: a) 68%: $\mu \pm 1$; b) 95%: $\mu \pm 1.96$; c) 99%: $\mu \pm 2.56$. Sin embargo, la aproximación que os recomendamos es la que hasta ahora han preguntado siempre en el MIR, y es además más sencilla de recordar.

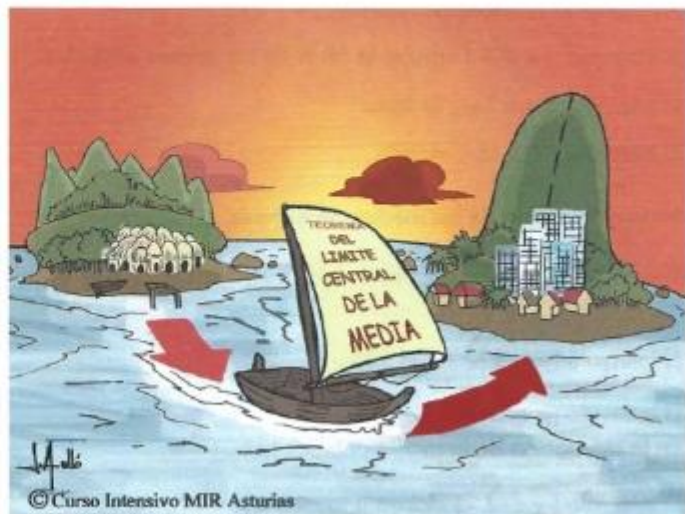
Una reflexión final: los intervalos de confianza serán más anchos a mayor dispersión de la variable medida (S), y más estrechos o precisos a mayor tamaño muestral (n).

SI EN UNA PREGUNTA MIR...

Nos hablan de...	Se refieren a...	Y buscaremos la opción del tipo...
Desviación estándar (o típica)	Medida de dispersión de una distribución Normal cualquiera (muestral, poblacional...)	El 95% de los valores centrales de... están entre... y ...
Error estándar	Medida de dispersión de la distribución de las medias muestrales.	Existe un 95% de confianza de que entre... y... esté el verdadero valor de...

MIR 06 (8480): Un artículo de una revista científica informa que el intervalo de confianza al 95% del nivel medio de colesterol en los adultos atendidos en un Centro de Salud es 192-208. Se aceptó que la variable tenía una distribución normal y el número de pacientes estudiados fue 100. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. La probabilidad de que el nivel medio poblacional esté comprendido entre 192 y 208 es 0.95.
2. Si se repitiera el estudio muchas veces, en un 95% de ellas se obtendría una media muestral comprendida entre 192 y 208.
3. El 95% de los adultos de la población tiene un nivel de colesterol comprendido entre 192-208. *
4. La media muestral encontrada en el estudio es de 200.
5. La desviación típica muestral encontrada en el estudio es aproximadamente 40.



El Teorema del Límite Central de la Media nos lleva desde una distribución no necesariamente Normal (isla de perfil irregular) hasta una distribución Normal, la distribución de las medias muestrales (isla de perfil en campana de Gauss)

No confundir ...

Distribución de una variable: La que corresponde a los valores que toma esa variable:

- a) Distribución muestral: La obtenida de las observaciones sobre una muestra.
- b) Distribución poblacional: La que resultaría de medir a la población entera.

con ...

Distribución de las medias muestrales: Distribución teórica de las medias de todas las muestras que se pudiesen extraer de la población. Es una distribución Normal. Su media ("media de las medias") coincide con la media poblacional de la variable estudiada. Su desviación típica es el error estándar de la media.

No confundir ... con ...

Media poblacional: μ . Ej.: media de la colesterolemia en la población. Es la media que estimamos mediante los intervalos de confianza.

Coefficiente de variación: es adimensional y compara variabilidad relativa de diferentes métodos de medida (con diferentes unidades de medida)

$$CV = \frac{S}{\bar{x}}$$

Valores centrales de una distribución Normal cualquiera: Sus intervalos de probabilidad se construyen con la desviación típica de la distribución (S) (ej.: de colesterolemia) aplicando las propiedades de la distribución Normal.

En cualquier distribución Normal...

El intervalo $[\bar{x} \pm S]$ agrupa el 68 % de los valores centrales.

El intervalo, $[\bar{x} \pm 2S]$, el 95%.

El intervalo $[\bar{x} \pm 3S]$, el 99%.

En la distribución de las medias muestrales...

El intervalo $[\mu \pm S_{\bar{x}}]$, agrupa el 68 % central de las medias muestrales.

El intervalo $[\mu \pm 2S_{\bar{x}}]$, el 95%.

El intervalo $[\mu \pm 3S_{\bar{x}}]$, el 99%.

En la estimación de la media poblacional...

El intervalo $[\bar{x} \pm S_{\bar{x}}]$ incluye a la media poblacional con una probabilidad del 68%.

El intervalo $[\bar{x} \pm 2S_{\bar{x}}]$, con una probabilidad del 95%.

El intervalo $[\bar{x} \pm 3S_{\bar{x}}]$, con una probabilidad del 99%.

2. Valoración de significación estadística

Hemos estimado parámetros poblacionales (media poblacional) a partir de los datos de una muestra. Ahora lo que pretendemos es, hallado un valor, saber si éste es estadísticamente significativo, es decir, si según la estadística hemos obviado el eterno problema de la variabilidad, y nuestro valor es real, no debido al azar en el muestreo.

Para valorar la significación estadística utilizaremos test de contraste de hipótesis en dos situaciones:

- Calculando el grado de significación o valor p del estudio (comparándolo después con el error α).
- Calculando un intervalo de confianza (valorando si incluye el valor asignado a la hipótesis nula H_0).

Media muestral: \bar{x} . Ej.: media de colesterolemia en los sujetos de la muestra que estudiamos. Es sobre la que construimos los intervalos de confianza para estimar la media poblacional.

Error estándar de la media: Es la desviación típica de la distribución Normal de las medias muestrales.

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Desviación estándar de una distribución: S . Corresponde a la variable medida. Ej.: desviación típica de la colesterolemia.

Intervalos de confianza de la media poblacional: Se construyen con el error estándar

de la media ($S_{\bar{x}}$), aplicado sobre la media muestral de nuestro estudio. Contienen a la media poblacional con una probabilidad determinada, que es el nivel de confianza.

MIR 03 (7692): El objetivo principal de contraste de hipótesis estadístico, aplicado a ciencias de la salud es:

- Confirmar la hipótesis alternativa y la hipótesis nula.
- Distinguir entre las diferencias debidas al azar y las diferencias clínicas.*
- Aumentar el valor predictivo del estudio para tener certeza en las conclusiones.
- Establecer el error alfa o error tipo I.
- Establecer el error beta o tipo II.

Y lo vamos a hacer en el estudio de dos situaciones muy comunes en biomedicina:

- Comparando proporciones de distintos grupos (2 grupos: comparando porcentaje de curados con A y con B).
- Asociaciones entre variables (tabaco y cáncer de pulmón).

Valorando la significación estadística en estas dos situaciones podría resultar que: a) un fármaco A cura "más que" un fármaco B, y b) las variables tabaco y cáncer de pulmón "están" asociadas (la Estadística lo no enunciaría así). O podría ocurrir que nuestros resultados no fueran significativos, por lo que la probabilidad de que el azar hubiera generado la aparente diferencia entre A y B o la aparente asociación entre las dos variables sería muy alta, y pensaríamos que no había ni esa diferencia ni esa asociación.

2.1. Significación estadística mediante el grado p

A. DEFINICIÓN DEL GRADO DE SIGNIFICACIÓN p:

El objetivo de un estudio en el que se plantean contrastes de hipótesis es extraer conclusiones sobre el "significado real" de un efecto observado (una diferencia o una asociación). Donde, El grado de significación p (MIR) es la probabilidad calculada de que el azar haya generado un efecto observado (diferencia o asociación) u otro más alejado (MIR), no existiendo realmente ese efecto (MIR). El grado de significación p depende del tamaño muestral (MIR) y de la magnitud del efecto observado, pero no es ni mide tal magnitud de la diferencia o asociación (MIR).

Ej: si el grado de significación $p=0.06$, significa que la probabilidad de que el resultado observado (una diferencia o asociación) se haya producido por azar (y no sea real) es del 6% (MIR).

MIR 04 (7971): Se pretende comparar la frecuencia de complicaciones de dos preparados distintos de un mismo fármaco. Se observó un 5% de complicaciones con un preparado y un 3% con el otro, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,045$). La interpretación correcta de este resultado es:

- Si ambos preparados tuvieran la misma frecuencia de complicaciones, la probabilidad de encontrar una diferencia igual o mayor a la observada en 0,045.*
- La probabilidad de que ambos preparados tengan la misma frecuencia de complicaciones es de 0,045.
- Los dos preparados tienen distinta frecuencia de complicaciones.
- Los dos preparados no tienen la misma frecuencia de complicaciones.
- La probabilidad de que ambos preparados tengan la misma frecuencia de complicaciones es de 0,955.

MIR 05 (8226): Debemos evaluar los resultados de 3 medicamentos (A, B y C) en el tratamiento de pacientes con déficit cognitivo ligero. Los diseños implementados en los tres casos han sido muy similares y se ha usado placebo como grupo control en los tres casos. Se han observado los siguientes resultados de significación estadística y de porcentaje de reducción absoluta en la progresión a demencia en las comparaciones contra placebo: A versus Placebo: 3%, $p<0,001$; B versus Placebo: 8%, $p=0,041$; C versus Placebo 1% $p=0,021$. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones se puede concluir a partir de los presentes resultados?:

- El valor de p demuestra que el medicamento con un efecto de mayor magnitud es del A.
- El valor de significación nos indica que el medicamento con un efecto de menor magnitud es el B.
- El medicamento B es el que muestra un efecto de mayor



magnitud frente a placebo.*

- El medicamento C es mejor que el B ya que es más significativo.
- El valor de significación nos indica que el medicamento con un efecto de menor magnitud es el A.

MIR 07 (8748): Al analizar los resultados de un ensayo clínico, se concluye que existen diferencias entre los parámetros evaluados para cada una de las ramas de tratamiento, con una P de 0,034. Esto significa:

- Que si se repite el estudio, en un 3,4% de ocasiones no se encontrarían diferencias.
- Que en un 3,4% de sujetos de ambas ramas, no se encontraron diferencias.
- Que hay un 3,4% de diferencia entre los tratamientos estudiados.
- Que la magnitud de la diferencia entre tratamientos es mayor que si $P = 0,05$.
- Que hay una probabilidad de 3,4% de que la diferencia obtenida se deba al azar.*

MIR 09 (9235): ¿Cuál es la interpretación de la significación estadística (valor de la "p") de una prueba de contraste de hipótesis?

- La probabilidad de rechazar la hipótesis nula.
- La probabilidad de aceptar la hipótesis nula.
- La probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es cierta.*
- La probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es falsa.
- La probabilidad de cometer un error en la decisión.

MIR 12 (9938): En un contraste de hipótesis estadístico, ¿a qué definición corresponde con más exactitud el valor "p"?:

- La probabilidad de observar los resultados del estudio, u otros más alejados de la hipótesis nula, si la hipótesis nula fuera cierta.*
- La probabilidad de que la hipótesis nula sea cierta.
- La probabilidad de observar los resultados del estudio si la hipótesis nula fuera cierta.
- La probabilidad de que los resultados observados sean debidos al azar.
- La probabilidad de observar los resultados del estudio, u otros más alejados de la hipótesis nula, si la hipótesis alternativa fuera cierta.

MIR 13 (10203) (204): En un ensayo clínico aleatorizado de fase III se comparó la eficacia de un nuevo analgésico (experimental) con un tratamiento control (tramadol) en pacientes con dolor crónico. La hipótesis de trabajo era que el tratamiento experimental reduce el dolor más que el tramadol. El efecto de los dos tratamientos se determinó a las 48 horas mediante la reducción de la puntuación marcada por el paciente en una escala analógica - visual de 0 a 100 mm. La reducción media en el grupo tramadol fue de -27 y en el grupo experimental de -31. Se hizo el contraste de hipótesis para las diferencias, con la correspondiente prueba estadística y se obtuvo un valor de $p = 0,03$. Respecto al estudio anterior, ¿cuál de las siguientes conclusiones le parece más correcta?

- El estudio demostró diferencias clínicamente relevantes.
- Las diferencias en el efecto analgésico entre los dos tratamientos estudiados fueron significativas.*
- El beneficio - riesgo del tratamiento experimental fue mejor que el del tramadol.
- El tratamiento experimental fue un 20 % mejor que el tramadol.
- Podemos recomendar el uso generalizado del tratamiento experimental, porque es más eficaz que el tramadol en el tratamiento del dolor crónico.

Una vez calculado p, debemos juzgar si la probabilidad es demasiado alta o nos parece razonablemente baja. ¿Cómo? Viendo si es mayor o menor que el error α o nivel de significación asumidos en el estudio.

B. CONTRASTE DE HIPÓTESIS:

1. METODOLOGÍA:

Para valorar la significación estadística de una diferencia o una asociación se hace lo siguiente:

- Establecemos una hipótesis que se asume como cierta de entrada (H_0 o hipótesis nula). En una asociación a estudio (tabaco y cáncer de pulmón) la H_0 sería "no hay asociación". En una diferencia de proporciones a estudio (diferencia entre % curados con A y con B) sería "no existe diferencia". [A H_0 se le suelen asignar los valores contrarios a lo que pretendemos encontrar: "no hay diferencia", "no hay asociación"]
- Medimos el grado de significación p o probabilidad de que el azar haya generado el efecto observado en el caso de que la hipótesis nula (no hay asociación o diferencia) fuera cierta. Calculamos p con alguno de los diferentes tests de contraste de hipótesis a partir de los datos del estudio.
- Decidimos si el resultado es significativo ($p < \text{error } \alpha$) o no ($p > \text{error } \alpha$) (MIR). Ej: si $p=0,03$ y error $\alpha=0,05$ (establecido a priori), la probabilidad de que el azar en el muestreo haya generado la asociación o diferencia obtenidas es de 0,03 (demasiado baja). Merece la pena pensar que sí existe tal asociación o diferencia. El punto de corte es α , de forma que si $p=0,06$ no habríamos arrojado la suficiente evidencia estadística para decir que existe tal diferencia o asociación (la probabilidad es mayor de lo que estábamos dispuestos a asumir de mano: ¡Y hay que mantener la palabra!).

$p > \alpha$	Probabilidad p demasiado ALTA.	NO estadísticamente significativo.
$p < \alpha$	Probabilidad p suficientemente baja.	Estadísticamente significativo.
p	Probabilidad de que el azar haya generado un efecto observado (diferencia o asociación)..	Calculado con los datos del estudio.
α	Probabilidad de que, posteriormente en el estudio, aceptemos como real una diferencia o asociación falsas, generadas por el azar.	Asumido a priori (no calculado). Suele ser 0.05 ó 5%.



Únicamente cuando p ("estatura de los individuos") sea inferior a la altura del "rótulo $p < \alpha$ ", entrará en el terreno de lo "estadísticamente significativo".

2. DEFINICIONES:

- Hipótesis nula (H_0).** Proposición de entrada cierta, cuya veracidad se somete a examen. Generalmente consiste en postular "no hay diferencia" o "no hay asociación", justo lo contrario de lo que queremos demostrar. Ej: Para "no hay diferencia" se postularía:

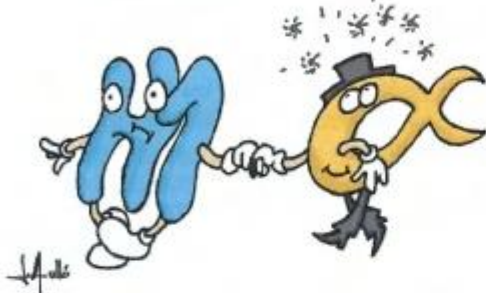
$$H_0 \equiv P(\text{curaciones en A}) - P(\text{curaciones en B}) = 0$$

b) Hipótesis alternativa (H_1). Proposición que se acepta si H_0 resulta rechazada. Generalmente, se asigna a que existe diferencia o asociación. Siguiendo el mismo ejemplo,

$$H_1 = P(\text{curaciones en A}) - P(\text{curaciones en B}) \neq 0$$

c) Error tipo I (error α error de primera especie) (3MIR): Error aleatorio consistente en rechazar H_0 cuando es cierta (2MIR). Es decir, es la probabilidad de que, no existiendo tal diferencia o asociación, interpretemos que existen: resultado falso positivo (MIR). Se trata de una probabilidad condicionada:

$$\text{Riesgo } \alpha: P(\text{rechazar } H_0/H_0 \text{ cierta})$$



© Curso Intensivo MIR Asturias

El error alfa es la probabilidad de aceptar H_1 , siendo H_0 cierta. Representa un falso positivo, por ver una diferencia o asociación que no existen. Es un error aleatorio.

MIR 01 (7180): ¿Qué es el error de tipo I en un estudio clínico?:

1. Un error sistemático debido a la falta de validez de los procedimientos del estudio.
2. Un error aleatorio consistente en rechazar la hipótesis nula cuando es cierta.*
3. Un error aleatorio consistente en no rechazar la hipótesis nula cuando es falsa.
4. Un error sistemático consistente en rechazar la hipótesis nula cuando es cierta.
5. Un error sistemático consistente en no rechazar la hipótesis nula cuando es falsa.

La opción 3 define el error beta.

MIR 08 (8994): Sobre el error de tipo I cuando se estudian las diferencias entre dos tratamientos:

1. Se llama también riesgo Beta.
2. Su opuesto representa la potencia de la prueba.
3. Lleva a concluir que hay una diferencia, cuando en realidad no la hay.*
4. Implica que la hipótesis nula estaba mal planteada.
5. Implica que se debería hacer de nuevo el análisis.

MIR 10 (9466): En un ensayo clínico que evalúa la eficacia de un nuevo agonista dopaminérgico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson los investigadores concluyen que el nuevo fármaco es eficaz cuando en realidad no es mejor que el placebo. Han cometido:

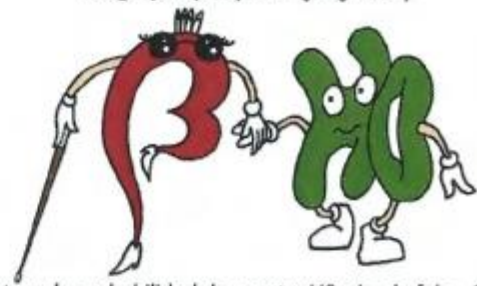
1. Un error tipo I.*
2. Un sesgo del observador.
3. Un sesgo de confusión.
4. Un error tipo II.
5. Un sesgo de clasificación.

Sinónimos (en significación estadística):

Es decir, si el investigador asume un riesgo α del 5% ó 0.05 da por supuesto que si repitiera el estudio infinitas veces se equivocaría en un 5% al interpretar como significativos resultados que no lo fueran. Es razonable: 1 entre 20. [Es un valor establecido por consenso]

d) Error tipo II (error β , error de segunda especie) (3MIR): Error aleatorio consistente en no rechazar H_0 cuando es falsa (MIR): resultado falso negativo (MIR). Es decir, la probabilidad de que, existiendo una diferencia o asociación ciertas, interpretemos que no las hay (MIR) (no las vemos significativas).

Riesgo β : $P(\text{aceptar } H_0/H_0 \text{ falsa})$



El error beta es la probabilidad de aceptar H_0 , siendo falsa. Representa un falso negativo, por no ver una diferencia o asociación cuando realmente existe. Es un error aleatorio.

MIR 00 (6925): ¿Qué es el error de tipo II (error beta) en un estudio clínico?:

1. Un error sistemático debido a la falta de validez de los procedimientos del estudio.
2. Un error aleatorio consistente en rechazar la hipótesis nula cuando es cierta.
3. Un error aleatorio consistente en no rechazar la hipótesis nula cuando es falsa.*
4. Un error sistemático consistente en rechazar la hipótesis nula cuando es cierta.
5. Un error sistemático consistente en no rechazar la hipótesis nula cuando es falsa.

La opción 2 define el error tipo I.

MIR 07 (8734): En un contraste de hipótesis estadístico, si la hipótesis nula fuera cierta y se rechazara:

1. Se comete un error de tipo II.
2. Se toma una decisión correcta.
3. La potencia aumenta.
4. Se comete un error de tipo I.*
5. Se toma la decisión más conservadora.

e) Potencia (6MIR) ($1-\beta$: Complementario de β): Probabilidad de detectar como significativa la diferencia o asociación cuando existe (MIR), es decir, la probabilidad de detectar hipótesis alternativas (MIR) o rechazar la hipótesis nula siendo falsa (MIR).



La potencia es la probabilidad de detectar como significativa una diferencia o asociación que realmente existen (hipótesis alternativas)

Es recomendable un valor de potencia >70 u 80% (MIR). Si es insuficiente, cometeremos un falso negativo: deberemos aumentar el tamaño muestral (4MIR). En un estudio donde no se encuentre una diferencia o asociación estadísticamente significativas, debemos fijarnos en su potencia y su tamaño muestral, especialmente si se ha encontrado un efecto clínicamente significativo.

MIR 00 (6926): ¿Cuál es la interpretación correcta de un ensayo clínico en el que no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones y en el que no parece haber errores sistemáticos?:

1. Las intervenciones son equivalentes.
2. El estudio ha sido no concluyente, ya que la probabilidad de error de tipo I puede ser muy alta.
3. La interpretación dependerá del tamaño muestral del estudio.*
4. En general, las intervenciones son similares, pero hay que investigar subgrupos de pacientes (formados por edades, sexo, gravedad de la enfermedad, etc.) ya que sigue sien-

do posible que en alguno de ellos un tratamiento sea superior.

- La interpretación dependerá primordialmente del grupo de control elegido.

Nos están hablando de la potencia: Quizá no encontró nada el estudio porque no tenía la suficiente potencia, ¿y de qué depende la potencia? Del tamaño muestral.

MIR 01 (7189): En un ensayo clínico sobre la erradicación de *Helicobacter Pylori* se compararon dos tratamientos administrados cada uno de ellos en unos 50 pacientes. Los porcentajes de erradicación fueron del 73% con un tratamiento y del 72% con el otro. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se calculó que el poder o potencia estadística, con un contraste unilateral y para diferencias de hasta el 12%, era del 53%. ¿Cuál es la interpretación correcta de este estudio?:

- Que ambos tratamientos son iguales.
- Que quedan razonablemente descartadas diferencias de porcentajes de erradicación que sean superiores al 6%.
- Que no es improbable que el estudio haya pasado por alto diferencias de hasta el 12% en los porcentajes de erradicación.*
- Que la diferencia de eficacia entre tratamientos es tan pequeña, que la decisión sobre cuál usar deberá basarse sobre otros aspectos, como diferencias de precio, de toxicidad, etc.
- La probabilidad de un error de tipo II (no encontrar diferencias, aunque existan) es del 53%.

MIR 04 (7963): El representante de un laboratorio farmacéutico le informa de la reciente comercialización de un nuevo antibiótico para el tratamiento de la neumonía que permite una administración menos frecuente (una vez al día) que los actualmente existentes y le resalta la importancia de cambiar el antibiótico que actualmente utiliza por el que presenta. Como demostración de su eficacia le presenta un ensayo clínico en el que el riesgo relativo (experimental/referencia) en la tasa de curaciones entre ambos es del 0.97 (intervalo de confianza: 0.60-1.30; no significativo). Basándose en estos resultados los autores concluyen que ambos tratamientos tienen una eficacia similar. Su opinión sobre la eficacia de dicho fármaco y la posibilidad de cambiar de antibiótico sería:

- Los resultados del ensayo y la opinión de los investigadores, que tienen la experiencia con el fármaco, le llevaría a aceptar su conclusión sobre la eficacia del fármaco y a utilizarlo.
- Cree que efectivamente ambos antibióticos pueden considerarse similares a efectos prácticos, ya que la diferencia de eficacia entre ambos (3% de curaciones) es muy pequeña y clínicamente irrelevante.
- La autorización del fármaco por las autoridades es suficiente garantía para aceptar su eficacia y sustituir el antibiótico que estaba utilizando hasta ahora.
- El hecho de que la información se la suministre un representante del laboratorio, le hace descartar la utilización del nuevo producto.
- La posible diferencia de eficacia entre ambos tratamientos incluye cifras demasiado amplias para que puedan considerarse equivalentes terapéuticos.*

MIR 09 (9238): En un contraste de hipótesis estadístico, la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es falsa se denomina:

- Error tipo II.
- Error tipo I.
- Potencia.*
- Eficacia.
- Eficiencia.

MIR 11 (9702): En un contraste de hipótesis estadístico si la hipótesis nula fuera cierta y se rechazara ¿Cuál de las respuestas es CORRECTA?:

- Se comete un error de tipo II.
- Se toma una decisión correcta.
- La potencia aumenta.
- Se comete un error de tipo I.*
- Indica un tamaño muestral excesivo.

Sin embargo, una vez alcanzado un resultado concluyente no importa lo probable o improbable que fuese el llegar a él antes de hacer el estudio (mayor o menor potencia) (2MIR).



La probabilidad de que toque la lotería es pequeña. Sin embargo, una vez en posesión del boleto ganador, poco nos preocuparía este hecho irrefutable. De modo análogo, podemos partir de una escasa probabilidad de obtener significación estadística en un estudio (por tamaño muestral supuestamente insuficiente, por ejemplo). En el caso de que aún así alcancemos significación estadística en el mismo, los resultados del estudio SÍ son creíbles

MIR 01 (7192): Suponga que en la fase de diseño se calcula que para tener suficiente poder estadístico en el estudio de cierta intervención terapéutica mediante un ensayo clínico es necesario incluir 100 sujetos. Sin embargo, el ensayo se realiza con sólo 50 pacientes y el resultado es estadísticamente significativo ($P < 0,001$). Suponga que en todo lo demás el estudio parece correcto. En vista del pequeño número de pacientes incluidos, ¿son creíbles los resultados?:

- No, ya que en los ensayos demasiado pequeños los errores sistemáticos son inevitables.
- No, ya que hay muchas posibilidades de que las diferencias encontradas sean un resultado falso positivo.
- Si, ya que una vez alcanzado un resultado concluyente no importa lo probable o improbable que fuese el llegar a él antes de hacer el estudio.*
- No, ya que la probabilidad de encontrar diferencias, si éstas existen, es baja cuando el estudio es pequeño.
- Si, siempre y cuando estos resultados se utilicen exclusivamente para unirlos a los de otros estudios pequeños sobre la misma cuestión y hacer un meta-análisis o una revisión.

MIR 02 (7438): Cuando hay diferencias estadísticamente significativas, ¿es creíble el resultado de un ensayo clínico en el que, siendo todo lo demás correcto, el número de pacientes incluidos es menor que el que parecía necesario antes de realizar el estudio?:

- Si, pues el riesgo de error de tipo I es bajo al ser el resultado estadísticamente significativo.*
- No, pues hay gran riesgo de sesgo.
- No, pues hay gran riesgo de error de tipo I.
- No, pues hay gran riesgo de error de tipo II.
- No, ya que el resultado es no concluyente por no basarse en el número suficiente de pacientes.

		Falsos negativos	
		Situación verdadera	
		H ₀ verdadera (no diferencia o asociación)	H ₁ verdadera (existe diferencia o asociación)
Decisión	H ₀ aceptada	1- α	Error tipo II
	H ₀ rechazada	Error tipo I	Potencia (1- β)

- Error tipo beta (MIR)
- Potencia insuficiente (MIR)
- Tamaño muestral insuficiente (MIR)
- Sesgos (MIR)

Reflexión: Los riesgos α y β no son probabilidades de sucesos complementarios, es decir, sería erróneo pensar que $\alpha + \beta = 1$. Del mismo modo, tampoco son necesariamente contrapuestos: un aumento del tamaño muestral permite disminuir ambos (MIR), por ejemplo.

No confundir ...	con ...
Hipótesis nula (H_0): Proposición cuya veracidad se somete a examen en un test de contraste de hipótesis. Ej.: la proporción de curaciones de los fármacos A y B es igual.	Hipótesis alternativa (H_1): Proposición que se acepta si H_0 resulta rechazada. Ej.: la proporción de curaciones de los fármacos A y B es diferente.
Error tipo I: Rechazar H_0 siendo cierta. La probabilidad de cometerlo es α .	Error tipo II: Aceptar H_0 , siendo H_1 cierta. La probabilidad de cometerlo es β .
Potencia: capacidad de rechazar H_0 , cuando es falsa. Capacidad de detectar H_1 . Si es insuficiente, podemos no detectar diferencias o asociaciones existentes. Se corrige aumentando el tamaño muestral.	

REPASO

- El grado de significación p es la probabilidad calculada de que una diferencia o una asociación observada se haya generado por azar, si tal diferencia o asociación no existiese (MIR). No es una medida de la magnitud del efecto (no es mayor el tamaño de una diferencia o la fuerza de una asociación por ser menor el valor de p); aunque sí depende de la magnitud de la diferencia o asociación observadas (MIR) y del tamaño muestral (MIR).
- Calculamos p utilizando unos test de contraste de hipótesis (MIR) (siguiente capítulo). En función del tipo de variable y las características del estudio utilizaremos unos u otros.
- El error α , a diferencia de p , se establece a priori, antes de realizar el estudio. Generalmente es 0.05 (MIR) (ó 0.01).
- Si p , probabilidad de que todo sea por el azar, es mayor que α , riesgo que estamos dispuestos a asumir, decimos que no es estadísticamente significativo (MIR). Si es menor ($p < \alpha$), sí se considera estadísticamente significativo.
- La probabilidad ASUMIDA de rechazar H_0 siendo cierta es el error tipo I, mientras p es la probabilidad CALCULADA de que realmente se rechace H_0 siendo cierta.
- es el riesgo asumido de que, existiendo lo que buscamos (diferencia o asociación), interpretemos que no existe. También se establece a priori. Su complementario $(1-\beta)$ se denomina potencia del estudio, y es la probabilidad de ver lo que buscamos (MIR). Si es insuficiente deberemos aumentar el tamaño muestral (MIR).
- α y β no son complementarios ni errores contrapuestos: podemos disminuirlos aumentando el tamaño muestral.

El término ...	Quiere decir que ...
Se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de curaciones para los fármacos A y B, para un grado de significación $p < 0,05$ (9MIR).	Si A y B fuesen iguales (H_0), la probabilidad de que las diferencias observadas en la comparación se hayan debido al azar es de $< 0,05$ ó $< 5\%$ (MIR) (tan pequeño que pensamos que debe haber "algún efecto" influenciando en el resultado). Y nos inclinamos por H_1 (A y B son diferentes).

repeMIR

Si H_0 fuese cierta, la probabilidad de que ocurrieran por azar las diferencias encontradas es menor que 0,05. La diferencia observada es significativa con un nivel de significación $p < 0,05$. (9+)



Un estudio con un error alfa asumido de un 5% (el valor por consenso habitual), supone un riesgo máximo de equivocarse de 5 entre 100, es decir, 1 entre 20, lo que se puede interpretar como una "garantía de un 5% de error"

El término ...	Quiere decir que ...
No se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de curaciones para los fármacos A y B, para un grado de significación $p > 0,05$ (MIR).	No se dispone de suficiente evidencia estadística a favor de la diferencia (3MIR) y si A y B fuesen iguales (H_0), la probabilidad de que las diferencias observadas en la comparación se hayan debido al azar es grande ($p > 0,05$ ó $p > 5\%$). Aceptamos H_0 (A y B son iguales).

repeMIR

Si aceptamos H_0 , concluimos que no hemos encontrado diferencia significativa entre la eficacia de los fármacos A y B, con un nivel de significación $p > 0,05$ (3+)

El término ...	NO implica que ...
Se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de curaciones para los fármacos A y B, para un nivel de significación $p < 0,05$.	<ul style="list-style-type: none"> A es mejor que B o viceversa. A y B son distintos. La probabilidad de que A sea mejor que B (o viceversa) es del 5% (o del 95%). A cura un 5% (ó 95%) más de pacientes que B (o viceversa). A y B son iguales.
No se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de curaciones para los fármacos A y B, para un nivel de significación $p > 0,05$.	<ul style="list-style-type: none"> La diferencia observada es debida al azar. La probabilidad de que A sea mejor que B (o viceversa) es del 5% (o del 95%). A cura un 5% (ó 95%) más de pacientes que B (o viceversa).

En todo caso en estadística generalmente no se demuestra nada (MIR): ni que todo haya sido por azar, ni que seguro se debe a diferencias entre grupos, ni nada que "nos suene" demasiado taxativo o afirmativo. Únicamente calculamos probabilidades. Y es con lo que nos manejamo.

MIR 05 (8227): Acabamos de finalizar un estudio cuyo objetivo era evaluar cual de los dos protocolos de actuación en nuestro centro hospitalario es mejor. Se ha obtenido un resultado no estadísticamente significativo ($p > 0,05$) en nuestro contraste de hipótesis. ¿Cuál de las siguientes respuestas es correcta?:

1. Debemos seguir explorando los datos dividiendo nuestra muestra en diferentes subgrupos para ver si en alguno de los grupos encontramos algún valor de p significativo.
2. Nos hemos de plantear si el tamaño de muestra es suficiente, si pensamos que no lo era continuaremos añadiendo más casos a nuestro estudio hasta obtener un resultado estadísticamente significativo.
3. Si el tamaño de muestra era insuficiente, utilizaremos la información del presente estudio para el diseño de uno nuevo revisando nuestras hipótesis de trabajo y la predefinición del tamaño de la muestra.*
4. Acabaremos concluyendo que los dos protocolos son iguales, al no haberse detectado diferencias significativas.
5. Nos hemos dado cuenta de la existencia de un sesgo que no habíamos tenido en cuenta ni en el diseño ni en la ejecución, por tanto, debemos utilizar un método estadístico más sofisticado que permita la corrección del mismo para seleccionar el protocolo mejor sin la menor duda.

C. TEST DE CONTRASTE DE HIPÓTESIS:

a. CONCEPTO:

Existen diferentes pruebas de contraste de hipótesis. En ellas, utilizando los datos obtenidos en el estudio se calcula el valor de un estadístico determinado (χ^2 , t) y con este valor (...unos cálculos y utilizando unas tablas...) se calcula p . Según nos dé un valor de p u otro valoraremos, junto al error α , si la significación estadística existe o no.

b. SITUACIÓN HIPOTÉTICA:

Imaginémonos que estamos realizando un estudio en el que comparamos el % de curados con el fármaco A y el % de curados con el fármaco B. Nos ha salido 60% para el A y 50% para el B. Repetimos el experimento: 50% para el A y 60% para el B. Más tarde nos enteramos en la bibliografía médica de que ambos fármacos A y B presentaban la misma eficacia. Es decir, hemos visto diferencias donde no las había. Una vez a favor de A, y otra a favor de B.

Conclusión: De nuevo esto se explica por la eterna variabilidad en el muestreo. Hemos elegido de la misma población 2 muestras (hicimos el experimento 2 veces), ambas representativas, y arrojan valores diferentes. ¿Cómo solucionar el problema?

c. FUNCIONES DE PROBABILIDAD:

Estas pruebas de contraste de hipótesis son, en realidad, funciones de probabilidad, como lo era la distribución Normal. Todas ellas se construyen con la distribución de los valores del estadístico correspondiente, bajo el supuesto de que la hipótesis nula (no existe asociación o diferencia) sea cierta. Es decir,

Son las curvas de probabilidad que se construirían a partir de los resultados de repetir el experimento infinitas veces, abarcando así el espacio muestral E de todos los resultados posibles generados por la variabilidad en el muestreo, siendo H_0 cierta (no asociación o diferencia).

Y así, no existiendo diferencia entre dos fármacos, podríamos obtener: a) muchas veces valores cercanos (50 y 55%, 40 y 45%, 60 y 55%) y b) raras veces valores aparentemente diferentes (40 y 80%, 30 y 70%, 85 y 20%), siendo en realidad iguales (pues así lo hemos establecido: H_0 cierta). Los valores más repetidos serán más probables en el contexto H_0 cierta (aceptaremos H_0) y los más raros menos probables (rechazaremos H_0 y aceptaremos H_1). Hablamos pues de probabilidad.

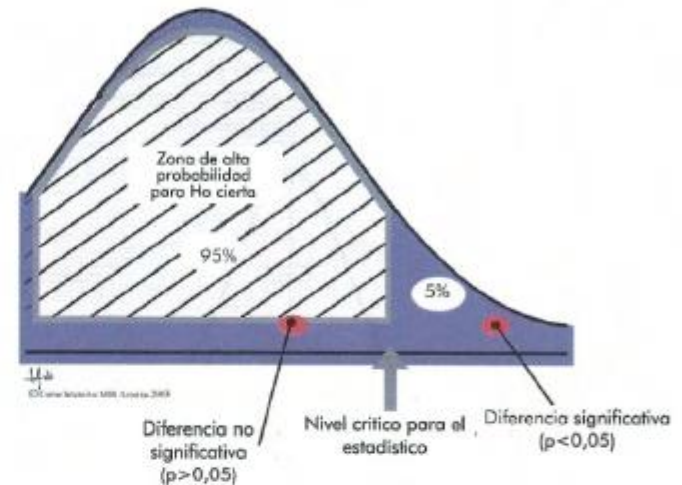
De este modo, el efecto observado en un estudio se puede considerar como el resultado de extraer un elemento concreto de la población o universo de todos los resultados posibles (de la distribución de probabilidad). Al situar sobre la curva de probabilidad el resultado de nuestra observación mediante el valor del estadístico que lo representa, valoraremos la probabilidad de presentación de ese resultado particular bajo el supuesto de hipótesis nula verdadera. Dicho de otro modo, calcularemos p , es decir, la probabilidad de que la diferencia o la asociación observada se deba simplemente al azar, si H_0 es cierta (no hay asociación o diferencia).

d. PUNTO DE CORTE α :

Podemos entonces marcar en la distribución el punto crítico, a partir del cual consideraremos cualquier valor del estadístico (p) con demasiadas probabilidades de ser cierto, es decir, que $p < \alpha$

probabilidad de que el efecto se deba al azar, sea cierto. Este punto de corte no podía ser otro que el error α .

Por ello, si calculamos el estadístico, cuyo valor representa a p , y cae en la zona de alta probabilidad de que realmente no haya asociación o diferencia (H_0), entonces diremos que no es un resultado estadísticamente significativo (MIR), y probablemente la asociación o diferencia detectadas pueden haberse producido por el azar. En caso contrario, existiría suficiente evidencia estadística para decir que es un resultado estadísticamente significativo.



Si el valor del estadístico cae en la zona de alta probabilidad, con H_0 cierta, significa que lo más probable es que los resultados del estudio se deban al azar, aceptando H_0 y rechazando H_1 . El caso contrario sucede si cae en la zona de baja probabilidad para H_0 cierta.

f. ELECCIÓN DEL ESTADÍSTICO ADECUADO (12MIR):

Las distintas pruebas disponibles se diferencian básicamente en: a) el tipo de variables y de contraste de hipótesis a que se pueden aplicar, y b) la distribución de probabilidad que utilizan. De estas propiedades y de las características de las distribuciones de datos resultantes depende la elección de la prueba correcta para un contraste en particular (será tema del siguiente capítulo).

No confundir ...	con ...
Grado de significación estadística: Probabilidad de que, bajo el supuesto de que H_0 es cierta, la diferencia o la asociación observada se deba al azar. Se denomina p . El valor de p se juzga según un nivel crítico establecido (típicamente 0,05 ó 0,01), cuyo valor coincide con el aceptado para α .	Potencia del test estadístico: Probabilidad complementaria de β . Potencia = $1 - \beta$. Es la probabilidad de que el test detecte la hipótesis alternativa siendo ésta correcta, o probabilidad de detectar una diferencia o una asociación si es que existe.

2.2. Significación estadística mediante intervalos de confianza

Hemos visto que una forma de resolver la significación de un efecto observado es mediante la aplicación de un test de contraste de hipótesis, gracias al que se calcula p o probabilidad de que el azar en el muestreo haya generado la diferencia o la asociación observada, si la hipótesis nula fuese verdadera.

Alternativamente, un contraste de hipótesis también se puede resolver utilizando intervalos de confianza para decidir si una diferencia o una asociación observada es significativa.

Al igual que para la media poblacional, recordemos que mediante intervalos de confianza se puede estimar el valor verdadero del tamaño de una diferencia o de una medida de fuerza de asociación (un riesgo relativo o una odds ratio). En consecuencia, se puede decidir si esa diferencia o asociación observada es significativa para un riesgo α determinado.

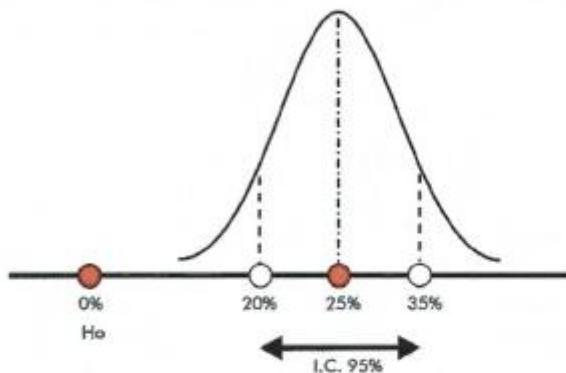
A. CONTRASTE DE HIPÓTESIS SOBRE UNA DIFERENCIA:

Encontrada una diferencia (entre la proporción de curados por A y por B, 50 y 60%), el paso siguiente es juzgar si esa diferencia es estadísticamente significativa. Utilizando intervalos de

confianza nuestro objetivo será calcular un intervalo de confianza del 95% que estime con una probabilidad del 95% el valor de la verdadera diferencia (entre la proporción de curados por A y por B). La hipótesis nula se asigna a que la diferencia entre la proporción de curados por "A" y por "B" ($P_A - P_B$) es igual a cero (no diferencia).

$$H_0 = P_A - P_B = 0$$

- Si el intervalo de confianza para la diferencia excluye con un 95% de probabilidad el valor establecido por la hipótesis nula (cero = no diferencia), será improbable que éste sea verdadero. La diferencia observada será estadísticamente significativa (MIR). Rechazamos H_0 y aceptamos H_1 . Asumimos que en un 5% de los casos el verdadero valor de la diferencia puede no estar dentro de él.



Si el intervalo de alta probabilidad (intervalo de confianza de 95%), no incluye el valor asignado a la H_0 , asumimos que existe poca probabilidad (<5%) de que sea cierta, y aceptamos H_1 .

- Si el intervalo de confianza para la diferencia incluye el valor establecido por la hipótesis nula (valor 0), la diferencia observada no será estadísticamente significativa (MIR).

MIR 00 (6923): En un ensayo clínico se asignaron 132 pacientes con linfoma no hodgkiniano a dos pautas distintas de tratamiento. Con una de ellas se obtuvo un 64% de remisiones y con la otra un 63%. Los límites del intervalo de confianza al 95% de la reducción del riesgo absoluto oscilaron de -19,8% a 15,5%. ¿Cómo interpretaría usted este resultado?:

- El estudio ha demostrado que ambos tratamientos son similares.
- El estudio ha demostrado que uno de los tratamientos es superior.
- El estudio no ha sido capaz de dilucidar si alguno de los tratamientos es superior.*
- El estudio es ininterpretable ya que no indica si las diferencias son estadísticamente significativas.
- El estudio es ininterpretable sin conocer si se hizo a doble ciego o no.

Incluye el valor 0 (-19,8 → +15,5%).

MIR 06 (8490): Se ha realizado un estudio de distribución aleatoria (ensayo clínico) sin enmascaramiento de los tratamientos del estudio en más de 1000 pacientes con hepatitis C en el que se comparó la administración de interferón y ribavirina frente a l interferón pegilado y ribavirina. En el primer grupo la proporción de respuesta virológica sostenida (variable principal del estudio) fue de 40% y en el segundo del 45%; los límites del intervalo de confianza al 95% de la reducción absoluta del riesgo oscilaron entre -12% y -3%. ¿Cuál es la interpretación del resultado?:

- El estudio sugiere que ambos tratamientos son similares.
- Dada la ausencia de enmascaramiento los resultados no se pueden interpretar.
- La ausencia de un valor de p inferior a 0.05 impide valorar los resultados del estudio con la información disponible.
- El estudio no es capaz de determinar la superioridad de uno de los dos tratamientos.
- El estudio demuestra que la diferencia observada es estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95%.*

B. CONTRASTE DE HIPÓTESIS SOBRE UNA ASOCIACIÓN:

a. RIESGO RELATIVO Y ODDS RATIO:

El riesgo relativo (RR) y la Odds Ratio (OR) son medidas de fuerza de asociación entre un factor de riesgo (fumar) y un efecto (cáncer de pulmón). Aunque veremos más adelante cómo se calculan, necesitamos ahora saber interpretar sus valores:

- Si RR u $OR = 1 \rightarrow$ no hay asociación.
- Si RR u $OR > 1 \rightarrow$ hay asociación, siendo la exposición un factor de riesgo.
- Si RR u $OR < 1 \rightarrow$ hay asociación, siendo la exposición un factor de protección.

b. VALORES DE H_0 Y H_1 :

Dado que la hipótesis nula postula que no hay asociación, su valor será:

$$H_0 = I_e = I_o \Rightarrow \frac{I_e}{I_o} = 1$$

Siendo la hipótesis alternativa,

$$H_1 = I_e \neq I_o \Rightarrow \frac{I_e}{I_o} \neq 1$$

Otra medida de fuerza de asociación es el coeficiente de correlación que veremos en el siguiente capítulo. Su valor de H_0 es 0% (rango de 0%, no asociación, al 100%, de bondad de ajuste; o de 0 a 1).

c. INTERPRETACIÓN:

- Si el intervalo de confianza para el riesgo relativo excluye el valor establecido por la hipótesis nula (uno), entonces el riesgo relativo observado es estadísticamente significativo. Nos inclinaremos por H_1 .
- Si el intervalo de confianza para el riesgo relativo incluye el valor establecido por la hipótesis nula (0 para una diferencia, o 1 para una asociación), entonces el riesgo relativo observado no es estadísticamente significativo (3MIR). En ese caso, no se ha obtenido evidencia suficiente de que los dos tratamientos sean distintos (MIR) en su eficacia.

RR y OR	Coefficiente de correlación	Diferencias
<ul style="list-style-type: none"> >1 (FR) 1 (no asociación: valor de H_0) 0-1 (protector) 	<ul style="list-style-type: none"> -1 a 0 (correlación -) 0 (no asociados: valor de H_0) 0 a 1 (correlación +) 	<ul style="list-style-type: none"> 0 (no diferencia: valor de H_0) resto (sí diferencia)

MIR 00 (6918): Está usted leyendo un estudio de cohortes en el que se evalúa el efecto del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sobre la descompensación de la insuficiencia cardíaca (IC). La Odds Ratio que presentan es de 1.25 y su intervalo de confianza al 95% oscila de 0.7 a 2.2. Considerando estos datos, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

- El consumo de AINE causa la descompensación de la IC ya que el intervalo de confianza de la Odds Ratio, no alcanza valor 0.
- La relación entre el consumo de AINE y la IC no parece explicarse por la casualidad, pero antes de afirmar que la relación es casual debe evaluarse cuidadosamente si en el estudio pueden existir sesgos y factores de confusión.
- Los estudios de cohortes no permiten establecer relaciones causales entre variables.
- No podemos descartar que la casualidad sea la responsable de la relación existente entre las dos variables, ya que el intervalo de confianza de la Odds Ratio incluye al valor 1.*
- Sin conocer el tamaño muestral del estudio no podemos realizar ninguna afirmación sobre el tipo de relación existente entre el consumo de AINE y la descomposición de la IC.

MIR 05 (8231): Tenemos que evaluar los resultados de un ensayo clínico que compara un nuevo antihipertensivo respecto a otro considerado desde el punto de vista clínico como un buen estándar, y donde la reducción de la presión arterial diastólica (TAD) se predefinió como la variable principal. Suponemos que tanto el diseño como la ejecución del estudio son correctos. Los resultados indican que el nuevo tratamiento es más efectivo ya que reduce más la TAD, concretamente en media (intervalo confianza al 95% bilateral) reduce 0,5 (0,2 a 0,7) mmHg más que el grupo control, con $p=0,001$. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

1. El valor de p (0.001) encontrado demuestra con una probabilidad nula de equivocarnos que el nuevo tratamiento es mejor.
2. En base al valor observado de p (0.001) se puede concluir que la magnitud de la reducción de TAD del nuevo medicamento en relación al control es de gran relevancia clínica.
3. Si yo acepto que el tratamiento nuevo es el mejor, me equivocaré sólo con una probabilidad de 0,001.
4. La reducción de TAD es mayor con el nuevo tratamiento, pero la mejoría que en promedio ofrece en relación al tratamiento control no sobrepasaría 0,7 mmHg en mejor de los casos, teniendo en cuenta un error alfa o tipo I del 5% bilateral.*
5. La estimación puntual y los intervalos de confianza no aportan información de la magnitud del efecto de la comparación entre ambos tratamientos.

MIR 05 (8278): En un estudio sobre la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares con ácido acetil salicílico se encontró que la proporción de eventos en el grupo control fue 0,07 y en el grupo que recibió el antiagregante fue 0,09, lo que supuso una reducción de -29% del riesgo relativo. Los límites del intervalo de confianza al 95% de dicha reducción fueron -100% y +43%. ¿Cuál es la interpretación de este resultado?:

1. Es igualmente probable que el fármaco doble el riesgo, que lo aumente en un 29% o que lo reduzca en un 43%, por lo que el estudio no aclara si el fármaco es eficaz.
2. Se puede concluir que los pacientes que recibiesen el fármaco tendrían un riesgo de un 29% mayor.
3. El 95% de los estudios iguales a éste mostraría una reducción del riesgo relativo de -100% a +43%, aunque serían más frecuentes los valores más próximos a -29% que los más próximos a -100% o a +43%. Por tanto, el estudio no ha sido concluyente.*
4. Para poder interpretar estos resultados es imprescindible conocer el número de pacientes que se incluyeron en el estudio.
5. Dada la gran amplitud del intervalo de confianza, lo más probable es que en este estudio se haya cometido un error de tipo I.

MIR 10 (9468): Un artículo de una revista científica, en el que se estudian factores pronósticos del fracaso de una intervención terapéutica para la lumbalgia, informa que uno de estos factores es que la duración del episodio sea superior a un año con un "odds ratio" de 2,0 y un intervalo de confianza al 95% de 1,3 a 2,3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. La probabilidad de que el verdadero "odds ratio" esté comprendido 1,3 y 2,3 es 0,95.
2. Si se repitiera el estudio muchas veces, en un 95% de ellas se obtendría un "odds ratio" 1,3 y 2,3.
3. El intervalo de confianza está mal calculado, puesto que no está centrado en el "odds ratio".*
4. La probabilidad de que fracase el tratamiento en un individuo cuyo episodio ha durado más de un año, es aproximadamente el doble que si la duración hubiera sido menor.
5. Como el intervalo de confianza no incluye el 1, la asociación entre duración del episodio y fracaso del tratamiento es estadísticamente significativa.

MIR 11 (9704): Se ha realizado un ensayo controlado y aleatorizado en pacientes con hipercolesterolemia para valorar la efectividad de un nuevo fármaco. La variable final valorada es la presencia de infarto de miocardio. El Riesgo Relativo (RR) de infarto de miocardio en relación con el fármaco habitual es de 0,39 con un IC al 95% de 0,21 a 1,18. Ante este resultado usted concluiría que:

1. Debería recomendarse la utilización del nuevo fármaco.
2. El nuevo fármaco reduce el riesgo relativo en más de un 60%.
3. El tamaño muestral es muy elevado.
4. Existen diferencias estadísticamente significativas entre el efecto de los fármacos estudiados.
5. Los resultados revelan una precisión pobre.*

MIR 11 (9711): Se ha realizado un estudio de cohorte retrospectivo para conocer si los pacientes que toman antipsicóticos presentan un mayor riesgo de muerte súbita que la población que no utiliza antipsicóticos. Una vez realizado el ajuste por posibles factores de confusión se ha obtenido un riesgo relativo de 2,39 (intervalo de confianza al 95% de 1,77-3,22). ¿Cuál es la interpretación más correcta del resultado?:

1. El resultado es compatible con un incremento de riesgo asociado al uso de antipsicóticos, pero no es estadísticamente significativo.
2. El resultado sugiere que los antipsicóticos protegen frente al riesgo de muerte súbita.
3. El resultado no es interpretable porque no se ha hecho una asignación aleatoria de los tratamientos.
4. Hay un incremento de riesgo pero es pequeño e irrelevante desde un punto de vista clínico.
5. El resultado apoya la hipótesis de que el uso de antipsicóticos aumenta el riesgo de muerte súbita.*

MIR 12 (9939): En una población, el valor medio del colesterol total es de 216 mg/dL, con una desviación típica de 5 mg/dL. El porcentaje de personas cuyo nivel de colesterol es mayor de 226 mg/dL es, aproximadamente:

1. El 0.025%.
2. El 0.5%.
3. El 2.5%.*
4. El 5%.
5. El 10%.

Se describe una distribución normal, donde nos dan la media (216) y la desviación estándar (5), y nos piden que calculemos cuántos individuos hay por encima de un determinado valor. Como podemos comprobar, ese valor (226) es la media más 2 desviaciones estándar. Por las leyes de la distribución normal sabemos que entre la media MENOS dos desviaciones estándar y la media MÁS dos desviaciones estándar se encuentran el 95% de valores centrales, y por lo tanto por fuera queda el 5%. La mitad del este 5% de los valores de la distribución (es decir 2,5%) se halla por encima de la media más dos desviaciones estándar, lo que nos piden en esta pregunta.

MIR 13 (10204) (205): Se realiza un ensayo clínico en pacientes hipertensos para valorar la efectividad de un nuevo fármaco en la reducción de aparición de insuficiencia cardiaca. El Riesgo Relativo (RR) de insuficiencia cardiaca en relación con el fármaco habitual es de 0,69 con un IC al 95% de 0,31 a 1,17. ¿Que significan estos resultados?:

1. El nuevo fármaco disminuye el riesgo de insuficiencia cardiaca de forma significativa.
2. El nuevo fármaco es muy eficaz y debería comercializarse
3. La reducción del riesgo de insuficiencia cardiaca con el nuevo fármaco es irrelevante clínicamente.
4. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el efecto de los fármacos estudiados.*
5. El nuevo fármaco aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca pero de forma no significativa.



RESUMEN DE INFERENCIA ESTADÍSTICA

1. INTRODUCCIÓN

- La Estadística Inferencial intenta extraer conclusiones a partir de los datos obtenidos en una muestra. Dos son las situaciones más frecuentes:

A. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS POBLACIONALES:

- Se pretende estimar un parámetro poblacional, generalmente la media poblacional (ej media de colesterolemia), a partir de los datos de una única muestra representativa, ofreciendo un intervalo de confianza de valores de la variable que incluya con una alta probabilidad el verdadero valor de dicha media poblacional.

B. VALORACIÓN DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA:

- Cuando se valora la significación estadística partimos de un valor calculado (digamos la media poblacional), estimada a partir de los datos muestrales, y lo que se pretende es valorar el significado real de ese valor: si la estadística dice que es significativo o no, es decir, si hay "razones matemáticas" para pensar que no ha sido fruto del azar o el azar puede explicar el valor calculado. Un resultado será significativo cuando la probabilidad de que el azar haya generado dichos resultado sea muy pequeña.

2. ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS POBLACIONALES

A. LA NECESIDAD DE ESTIMAR:

- Si de una distribución poblacional, con media poblacional μ , extrájeramos correctamente infinitas muestras de igual tamaño, todas ellas representativas, obtendríamos infinitas medias muestrales cercanas unas a otras pero sin duda ligeramente diferentes. ¿Cuál de todos ellos es el verdadero valor de la media poblacional μ ? Intentaremos dar a esta pregunta una respuesta probabilística: calcularemos un intervalo de confianza (IC), es decir, un intervalo de valores de la variable (colesterolemia) que contenga con una alta probabilidad el verdadero valor de μ .

B. ERROR α Y NIVEL DE CONFIANZA:

- El investigador debe establecer antes de calcular dicho intervalo:
 - El error α que está dispuesto a asumir: la probabilidad que asume de que el intervalo que se construya no incluya el verdadero valor poblacional.
 - El nivel de confianza "1 - α " (complementario de α): la probabilidad de que el intervalo que se construya incluya el verdadero valor poblacional. Suelen utilizarse intervalos de confianza con niveles de confianza del 95%, o lo que es lo mismo, con error α de 0.05 (5%).

C. DISTRIBUCIÓN DE MEDIAS MUESTRALES (UNA DISTRIBUCIÓN NORMAL):

- Si se muestrea infinitamente una distribución poblacional y se calculan sendas medias de las infinitas muestras resultantes, se podría construir una nueva distribución con las medias de todas las muestras; esta nueva distribución se denomina distribución de medias muestrales. Su media, es la media de todas las medias muestrales, y por lo tanto coincide con la media poblacional (si el tamaño muestral es lo suficientemente grande). La desviación estándar de la distribución de medias muestrales se conoce como error estándar de la media, cuyo cálculo depende del tamaño de la muestra obtenida n y de su desviación estándar S , tal como sigue:

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

- Así, a mayor tamaño muestral, menor error estándar de la media (medida éste del error aleatorio y variabilidad en el muestreo), por lo que se cumple que a mayor tamaño muestral, mayor precisión en la estimación de los resultados (2MIR).
- Aunque la distribución poblacional considerada no se ajustara a una distribución Normal, el teorema del límite central de la media, nos garantiza que, si extraemos muestras de tamaño suficientemente grande y calculamos las medias de dichas muestras, la distribución de las medias muestrales SI será una distribución Normal, pudiendo ser aplicadas las propiedades de dicha distribución.

D. CÁLCULO DEL INTERVALO DE CONFIANZA (A PARTIR DE LA MEDIA MUESTRAL):

- Utilizando la media (de una única muestra representativa cualquiera) y el error estándar de la media (de la distribución de medias muestrales), el cual puede ser calculado mediante la fórmula anterior, podemos obtener los siguientes intervalos de confianza para estimar la media poblacional, aplicando las propiedades de la distribución Normal:

$$[\bar{X}_m \pm S_{\bar{x}}] \Rightarrow \text{Intervalo de confianza del 68\%}$$

$$[\bar{X}_m \pm 2S_{\bar{x}}] \Rightarrow \text{Intervalo de confianza del 95\% (6MIR)}$$

$$[\bar{X}_m \pm 3S_{\bar{x}}] \Rightarrow \text{Intervalo de confianza del 99\%}$$

SI EN UNA PREGUNTA MIR...		
Nos hablan de...	Se refieren a....	Y buscaremos la opción del tipo...
Desviación estándar (o típica)	Medida de dispersión de una distribución Normal cualquiera (muestral, poblacional...)	El 95% de los valores centrales de... están entre... y
Error estándar	Medida de dispersión de la distribución de las medias muestrales.	Existe un 95% de confianza de que entre... y... esté el verdadero valor de... .

3. VALORACIÓN DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

- La valoración de significación estadística se puede realizar de dos maneras: a) calculando el grado de significación p o b) calculando un intervalo de confianza. Dos son las situaciones en las que lo realizaremos: a) comparación de proporciones (viendo diferencias entre porcentajes de curados con dos fármacos) y b) asociaciones entre variables (viendo asociaciones entre factores de riesgo y enfermedades).

3.1. MEDIANTE EL GRADO DE SIGNIFICACIÓN P

- Es la probabilidad calculada de que una diferencia o asociación observada en un estudio sean debidas al azar, sin que existan realmente (MIR). Si $p=0.06$, significa que la probabilidad de que la diferencia o asociación objetivadas en el estudio no existan y tales resultados se expliquen por azar (MIR) (variabilidad).
- El grado de significación p es un valor calculado a partir de los datos del estudio, depende del tamaño muestral y de la magnitud del efecto observado pero no es una medida de tal magnitud (MIR). Para su calculo se utilizan pruebas de contraste de hipótesis.

A. CONTRASTE DE HIPÓTESIS.

- Su metodología sufre tres etapas: 1ª) **Se establece el valor de la hipótesis nula H_0** , que se toma como cierta "de entrada"; 2ª) **Se calcula p** (pruebas de contraste de hipótesis) a partir de los datos del estudio; y 3ª) **Valoramos si existe significación estadística** (p bajo, menor que el error α asumido a priori) o no existe (p alto, mayor que el error α).

B. DEFINICIONES.

- **Hipótesis nula H_0** : proposición cierta de entrada, cuya veracidad se somete a examen. Habitualmente "no hay diferencia" o "no hay asociación".
- **Hipótesis alternativa H_1** : proposición que se acepta si H_0 es rechazada (por ser muy baja la probabilidad de ser cierta).
- **Error tipo α o tipo I**: probabilidad asumida a priori de que, siendo cierta H_0 (no hay asociación o diferencia), la rechazemos (3MIR). Se toma 0.05 (MIR) por defecto.
- **Error tipo β o tipo II**: probabilidad asumida a priori de que, siendo falsa H_0 , la aceptemos y no la rechazemos (MIR). α y β no son complementarios ni errores contrapuestos, y así se pueden disminuir ambos aumentando el tamaño muestral (MIR).
- **Potencia (complementario de β)**: probabilidad de detectar como significativa una diferencia o asociación cuando existen (2MIR) (probabilidad de detectar hipótesis alternativas (MIR)). Si resulta insuficiente (30%), se puede aumentar la potencia aumentando el tamaño muestral (4MIR). Sin embargo, una vez alcanzado un resultado concluyente no importa lo probable o improbable que fuese el llegar a él antes de hacer el estudio (mayor o menor potencia) (2MIR).
- Pueden producirse falsos negativos por: un error beta demasiado alto (MIR), una potencia insuficiente (MIR), generalmente por un tamaño insuficiente (MIR), existencia de sesgos en el estudio (MIR)...

C. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

- Si el resultado en valorar las diferencias de eficacia entre el fármaco A y B es estadísticamente significativo significa que, si no hubiera diferencias entre ellos, si la eficacia fuera igual para ambos, la probabilidad de encontrar ese resultado sería del valor de p (menor que 5%, por ser significativo) (9MIR). Y si no fuera estadísticamente significativo significaría que no habríamos encontrado suficiente evidencia estadística a favor de la diferencia (3MIR). En todo caso en estadística generalmente no se demuestra nada (MIR).

3.2. MEDIANTE INTERVALOS DE CONFIANZA.

- Mediante un intervalo de confianza también se puede valorar la significación estadística:
- Si el valor asignado a H_0 cae dentro del intervalo (de alta probabilidad de ser cierto), se considera que el resultado **no es significativo**.
- Si el valor asignado a H_0 cae fuera del intervalo, se considera que el resultado es **significativo**, ya que la probabilidad de ser cierta (no asociación o diferencia) es pequeña.
- El valor asignado a H_0 varía en función de que se trate de una diferencia o una asociación:

A. DIFERENCIA

- Si el intervalo de confianza para la diferencia excluye, con un 95% de probabilidad, el valor establecido para la hipótesis nula (excluye el valor 0) la diferencia será estadísticamente significativa (MIR). Si el intervalo de confianza para la diferencia incluye con un 95% de probabilidad el valor establecido para la hipótesis nula (incluye el valor 0) la diferencia no será estadísticamente significativa (MIR).

B. ASOCIACIÓN

- Al valorar la asociación entre dos variables pueden utilizarse medidas de fuerza de asociación distintas, a saber, riesgo relativo (RR), *odds ratio* (OR) o coeficiente de correlación de Pearson. Como veremos cuando el valor del RR u OR es igual a 1, se considera que las variables estudiadas no están asociadas, son independientes. Si son distintas de 1, estarán asociadas.
- Si el intervalo de confianza para el RR u OR excluye con un 95% de probabilidad el valor establecido para la hipótesis nula (excluye el valor 1), se concluye que existe asociación estadísticamente significativa.
- Si el intervalo de confianza para el RR u OR incluye con un 95% de probabilidad el valor establecido para la hipótesis nula (incluye el valor 1), se concluye que no existe asociación estadísticamente significativa (3MIR). No se habría obtenido suficiente evidencia para descartar que la causalidad sea la responsable de la relación "observada inicialmente" entre las variables (MIR).

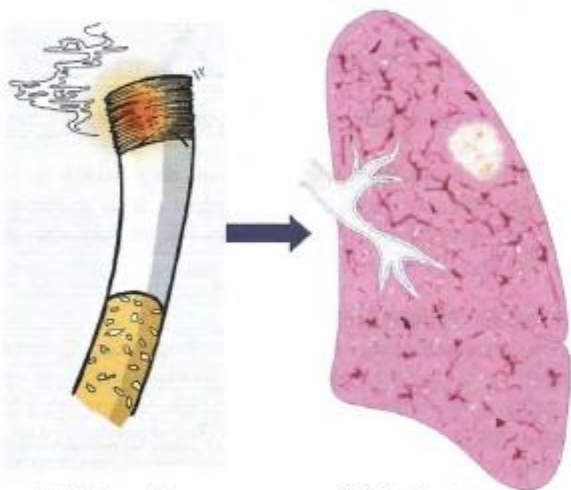
1. Criterios de elección

Sabemos del capítulo previo que, para el hallar el valor de p , se calculan los valores que toma un determinado estadístico. Existen diferentes pruebas de contraste de hipótesis y debemos elegir la correcta en cada caso en función de los siguientes criterios:

A. TIPO DE VARIABLE: cualitativas (nominal, ordinal) o cuantitativa (discreta, continua).

Se distinguen tres grandes grupos de pruebas según se usen en:

- a) comparación de proporciones (curados y no curados en A y en B: cualitativas nominales)
- b) comparación de medias valorando si existe diferencia significativa (niveles de colesterolemia en diabéticos y en no diabéticos: cuantitativa continua de desenlace y cualitativa nominal la predictor) a)
- c) asociaciones entre variables valorando si existe tal asociación o no (RR, OR y coeficiente de correlación entre factor causal y enfermedad: número de cigarrillos e incidencia de cáncer de pulmón; ambas, factor de riesgo y enfermedad, cuantitativas continuas).



Variable predictor Variable desenlace
En el caso de "el tabaco causa cáncer de pulmón", el tabaco es la variable predictor y el cáncer de pulmón la variable de desenlace.

B. TIPO DE RECOGIDA DE DATOS EN EL ESTUDIO:

- a) datos apareados: en un mismo grupo se mide una variable (tensión arterial, por ejemplo) antes y después de una medida terapéutica a estudio (antihipertensivos), y vemos si ha habido cambios significativos. En datos apareados se estudian las mismas personas en dos tiempos diferentes.



Datos apareados: se toman valores antes y después de la medida de intervención.

- b) datos independientes: se mide una variable en grupos diferentes, habiéndose administrado diferentes medidas en cada uno: a un grupo, un fármaco, y al otro, placebo u otro medicamento. Comparamos resultados y vemos si hay diferencias significativas. Aquí estudiamos personas diferentes "al mismo tiempo".



© Curso Intensivo MIR Asturias

Datos independientes: se toman medidas de una variable en los diferentes grupos después de una intervención.

C. NÚMERO DE DISTRIBUCIONES DEL ESTUDIO:

- a) dos grupos (colesterolemia en grupos A y B tras un determinado tratamiento)
- b) más de 2 grupos: sea el estudio de una única variable (colesterolemia en grupos A, B y C tras tratamiento) o de más de 2 variables a estudio (tabaco, colesterol y sedentarismo en grupos de cardiopatas y sanos)

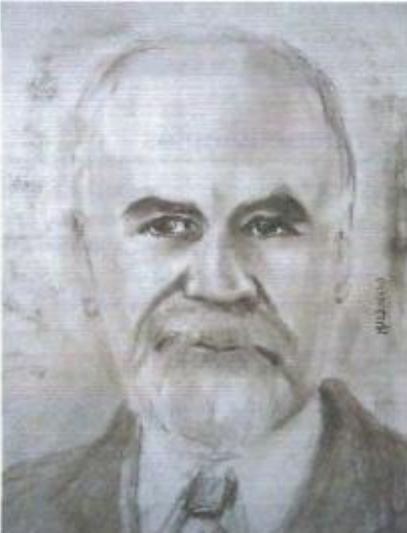
D. ¿DISTRIBUCIÓN PARAMÉTRICA?

Si el grupo de datos que tenemos (por ejemplo, 50 mediciones de colesterol sérico) sigue una distribución normal, podremos usar pruebas paramétricas (que se basan en los parámetros media y desviación estándar, y son más potentes) para los cálculos estadísticos. En caso contrario tendremos que usar pruebas no paramétricas.

Para saber si una muestra de datos sigue una distribución normal, se usa la prueba de Kolmogorov-Smirnov. También se usa el test D'Agostino la prueba de Chi cuadrado o el test de Saphiro-Wilk.



Andrei Kolmogorov



Smirnov (Es cierto, tiene nombre de vodka...)

MIR 08 (8993): Para el empleo de los métodos paramétricos en el análisis estadístico de los datos, la distribución de la variable dependiente debe ser:

1. Emparejada por la edad.
2. Dicotómica.
3. Lineal.
4. Nominal.
5. Normal.*

2. Comparación de proporciones

Ejemplo típico: valoramos las diferencias entre los porcentajes (proporciones o frecuencias) de curados y no curados con dos fármacos distintos o un fármaco y un placebo. Ojo, ya que aunque hablemos de % realmente es una variable nominal de tipo dicotómico: en A habrá curados y no curados (2 opciones), al igual que en B.

Utilizaremos las siguientes pruebas según sean datos apareados o independientes.

2.1. Datos apareados

Para comparar proporciones en dos categorías de datos apareados usaremos el test de McNemar.

Ejemplo: un grupo de pacientes antes y después de un tratamiento en que se mide una variable desenlace nominal con dos categorías (curados-no curados, HTA-no HTA).



McNemar

Pero si queremos comparar un grupo antes y después de un tratamiento (datos apareados), donde la variable desenlace es cualitativa nominal con más de dos categorías (por ejemplo, sufrir efectos secundarios gástricos, neurológicos, cutáneos o visuales), usaremos el test **Q de Cochran**.

2.2. Datos independientes

Situación: dos grupos con una enfermedad en los que se valora la eficacia de dos tratamientos distintos, uno en cada grupo.

A. Z DE COMPARACIÓN DE PROPORCIONES:

Sólo podemos utilizarla en caso de un contraste de hipótesis con dos proporciones (éxitos y fracasos -variable desenlace- en tratados con A y B -variable predictora). Es decir, limitado a tablas de contingencia de 2x2 (véase tabla).

	Éxitos	Fracasos	Suma
A	A	b	a+b
B	C	d	c+d
Suma	a+c	b+d	n

B. PRUEBA DE JI AL CUADRADO (CONOCIDA COMO CHI-CUADRADO):

Es la más frecuentemente utilizada y se puede aplicar para la comparación de dos o más proporciones (2MIR).

MIR 09 (9236): Para estudiar la posible asociación, entre la rubéola materna y las cataratas congénitas, se selecciona una muestra de 20 niños con esta enfermedad y 25 niños con antecedentes y edad semejantes que no la presentan. Una entrevista a la madre de cada niño determina si tuvo o no la rubéola durante el embarazo. ¿Qué test estadístico es el más adecuado para realizar este estudio?:

1. T-student de datos independientes.
2. T-student de datos apareados.
3. Ji-cuadrado.*
4. Análisis de correlación.
5. Análisis de la varianza.

a. TIPO DE VARIABLE PREDICTORA:

Es aplicable al contraste de variables predictoras cualitativas (MIR) (nominales u ordinales), cuantitativas discretas o cuantitativas continuas distribuidas en intervalos de clase.

$$\chi_0 \rightarrow \chi^2$$

La chi-cuadrado (χ^2) se aplica en la comparación de proporciones (%).

Se usa para la comparación de variables distribuidas en clases excluyentes (MIR), es decir, incompatibles: no se puede pertenecer a dos grupos al mismo tiempo (el tratado con A, no tratado con B).

b. APLICACIONES FRECUENTES:

- Test de asociación con tablas de contingencia.** Consiste en comprobar si dos características cualitativas están relacionadas entre sí. Ej anterior: ver si la variable fármaco A o B está relacionada o asociada con la variable curado o no curado.
- Test de homogeneidad de varias muestras cualitativas.** Se trata de comprobar si varias muestras de carácter cualitativo proceden de igual población, con distribución homogénea de sus variables. Ej.: contrastar si tres muestras determinadas de sujetos proceden de poblaciones con igual distribución de grupos sanguíneos.
- Test de bondad de ajuste a distribuciones.** Consiste en valorar el grado de ajuste en que los datos observados siguen una determinada distribución teórica. Ej: la variable estatura sigue una distribución ajustable a la distribución normal. Valorar este grado o bondad de ajuste.

c. CARACTERÍSTICAS DE SU CÁLCULO:

Inicialmente, para el cálculo del estadístico χ^2 , los datos se recogen en forma de tablas de frecuencias (llamadas tablas de contingencia), de modo que, a partir de los valores marginales (porque están en los márgenes de la tabla, sumatorios de las filas y columnas), se determina el número de casos que se esperaría que hubiera en cada casilla, si no existieran diferencias entre los grupos.

Seguidamente, se calcula el valor del estadístico chi-cuadrado, basándose en valoración de las diferencias que existen entre las frecuencias esperadas y las frecuencias realmente observadas (MIR). De hecho, se basa en contrastar los cuadrados de las "frecuencias esperadas" y las "frecuencias observadas". El valor del estadístico representa mayores diferencias cuanto más elevado sea.

El número de grados de libertad, expresión de la capacidad de variación de las categorías, se calcula multiplicando (filas-1) x (columnas-1) (MIR).

Una vez que calculamos los grados de libertad de la tabla y que calculamos χ^2 tenemos que comparar el valor obtenido con el valor que nos da la tabla para esos grados de libertad. Si es mayor, la prueba es significativa (y consideramos que existen diferencias significativas entre los grupos, es decir, rechazamos H_0).



d. CONDICIONANTES DE VALIDEZ:

- a) Ninguna frecuencia esperada debe ser menor que 1 (ó dos según autores)
- b) No más del 20% de ellas inferior o igual a 5 (MIR).

e. SOLUCIONES:

Si no se cumplieran los anteriores requisitos podríamos optar por:

- a) Aumentar el tamaño de la muestra (no siempre posible).
- b) Agrupar celdas, filas y/o columnas, si la estructura de la tabla de contingencia y la pérdida de información que esto ocasiona lo permiten.
- c) Utilizar la corrección por discontinuidad de Yates (MIR). Se trata de cierta transformación que se realiza en el cálculo del valor del estadístico, sobre cuyo uso existe cierta controversia: puede utilizarse como ajuste cuando se incumple la condición de los valores mínimos que pueden alcanzar las frecuencias esperadas, pero algunos autores defienden que debe aplicarse siempre (MIR), y otros aceptan que es conveniente cuando el número de clases es menor o igual que 4.



Frank Yates

- d) Aplicar la PRUEBA EXACTA DE FISHER (sólo tablas de 2x2) cuando no es aplicable χ^2 por manejar en el estudio tamaños de muestra muy pequeños (MIR).



Ronald A. Fisher

Tablas de contingencia de 2x2

Z de comparación de proporciones y de medias: sólo útiles en contrastes de dos proporciones o medias para dos opciones terapéuticas (2x2).

Z de comparación de proporciones y de medias: sólo útiles en contrastes de dos proporciones o medias para dos opciones terapéuticas (2x2).

COMPARACIÓN DE PROPORCIONES

Datos apareados

MCNEMAR

Datos independientes

Z COMPARACIÓN DE PROPORCIONES:

- Limitado a tablas de contingencia de 2x2.

CHI-CUADRADO:

- Variables de desenlace nominales distribuidas en clases excluyentes (2 categorías: curado/ no curado).
- Valora diferencias entre frecuencias esperadas y observadas, siendo los grados de libertad: (filas-1) por (columnas-1).
- Condicionantes de validez: a) ninguna frecuencia esperada debe ser menor de 1, y b) no más de 20% de ellas inferior o igual a 5.
- Soluciones: a) aumentar tamaño muestral o agrupar celdas; b) corrección con discontinuidad de Yates (siempre?); y c) prueba exacta de Fisher (efectivos esperados reducidos; limitado a tablas 2x2).

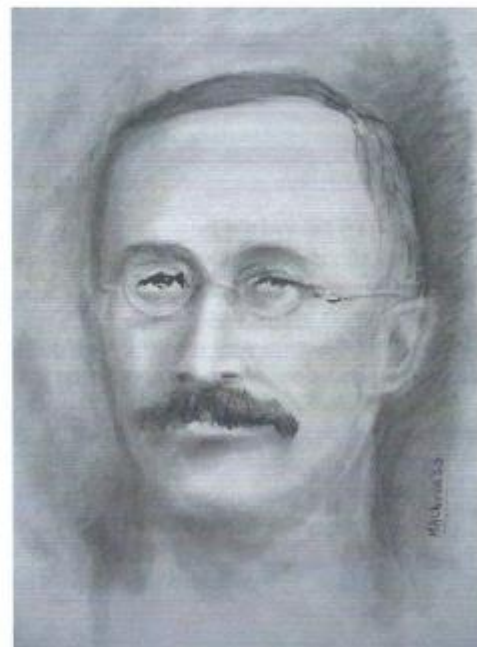
3. Comparación de medias

Valoraremos dos situaciones: comparar medias de dos grupos o comparar medias de más de dos grupos. Y en cada una de estas situaciones veremos qué pruebas utilizamos en datos apareados y en datos independientes. La media siempre la referimos a variables cuantitativas continuas (2MIR).

3.1. Medias de dos grupos

Situación: queremos comparar el efecto de dos fármacos sobre las cifras de presión arterial diastólica (variable desenlace cuantitativa continua) de dos grupos tratados cada uno con un fármaco (variable predictora nominal).

Aunque existe una prueba z de comparación de medias limitada al estudio de tablas de contingencia de 2x2, la prueba más utilizada en este caso es la t de Student-Fisher. Su cálculo y condiciones de validez varían en función de si son datos apareados o independientes.



William Gosset fue el inventor de la "t de student". Firmó sus trabajos como "student" (estudiante), de ahí el nombre de la prueba.

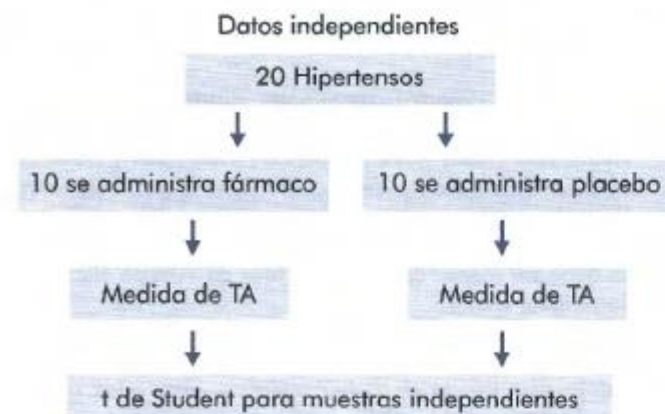
A. PRUEBA T DE STUDENT-FISHER PARA DATOS INDEPENDIENTES (2MIR):

a. TIPO DE VARIABLE:

Únicamente variables de desenlace cuantitativas continuas (colesterolemia, tensión arterial, estatura, peso, uricemia...). Utilizamos la prueba t de Student para datos independientes cuando se realiza una medida de una variable cuantitativa continua en dos grupos a los que se les ha aplicado dos medidas terapéuticas distintas.

repeMIR

La prueba t de Student compara las medias de dos grupos para una variable cuantitativa continua. (3+)



La t de Student para datos independientes compara los datos de ambos grupos tras la intervención.

MIR 03 (7693): Para contrastar la hipótesis, en un estudio de casos y controles, de que la media de colesterol (medio en mg/dl) es diferente de los pacientes que presentan accidentes cerebrovasculares (100 casos), que en los pacientes que no lo presentan (100 controles). ¿Qué prueba estadística es la más apropiada para realizar este contraste?:

1. Correlación de Spearman.
2. Prueba de la t .
3. Prueba de χ^2 cuadrado.
4. Correlación de Pearson.
5. Prueba de Fisher.

MIR 07 (8736): Un ensayo clínico sobre 3.000 pacientes compara un nuevo fármaco antihipertensivo con placebo (1.500 pacientes por rama de tratamiento). Para cada grupo, se obtiene un valor medio de tensión arterial. Para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas, se debe realizar la siguiente prueba:

1. La X^2 de Pearson.
2. La t de Student.*
3. La F de Snedecor.
4. La U de Mann-Whitney.
5. Hazard Ratio.

Dos grupos, una variable cuantitativa continua donde se mide la media.

b. CONDICIONANTES DE VALIDEZ:

- a) La variable a estudio debe seguir una distribución normal en ambas muestras, siendo este requisito menos exigente si su tamaño supera los 30 individuos.
- b) Las varianzas deben ser iguales en ambos grupos, cualidad denominada homoscedasticidad. Se comparan las varianzas con la prueba F de Snedecor. Este condicionante es más importante cuando los tamaños de las muestras son diferentes.

F de Snedecor, para comparar **Varianzas**



c. SOLUCIONES:

Cuando la t de Student para datos independientes no es aplicable por incumplir estos condicionantes de validez se puede recurrir a:

- a) **Pruebas no paramétricas** (ver más adelante): prueba U de Mann-Whitney o a la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Como veremos también pueden utilizarse estas pruebas en casos de variables de desenlace de tipo ordinal (grado de dolor: leve, moderado, severo).



Whitney, sin la U



Henry Berthold Mann

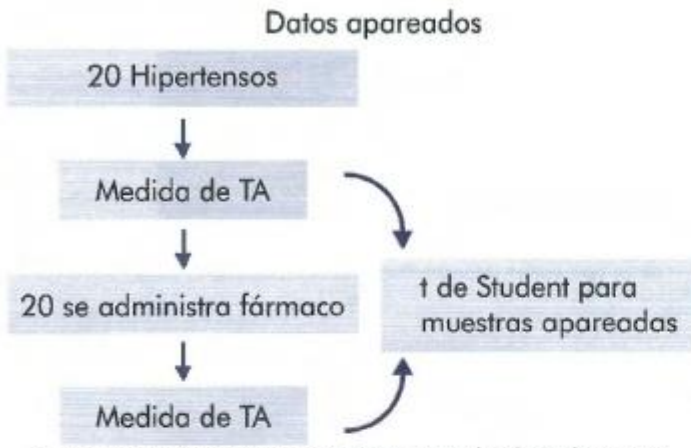
- b) **Test de Welch**. Modificación de la t de Student para datos independientes para casos en que las varianzas sean distintas.



Raquel Welch

Si no podemos...	Utilizaremos...
T de Student por ser varianzas distintas	Test de Welch: si datos independientes
χ^2 por efectivos insuficientes	Prueba exacta de Fisher: si tablas de 2x2

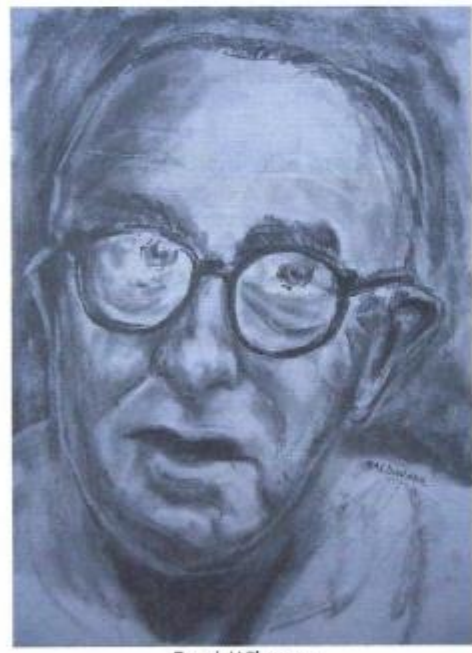
B. PRUEBA T DE STUDENT-FISHER PARA DATOS APAREADOS (2MIR):



La t de Student para datos apareados compara los datos de antes y después de la intervención.

- a. **CONDICIONANTE DE VALIDEZ:**
- a) Las diferencias en este caso deben seguir una distribución normal, si bien esta limitación es menos importante si se estudian más de 20 sujetos.
- b. **SOLUCIONES:**

Cuando la t de Student para datos apareados no es aplicable por incumplir este condicionante se puede recurrir a la prueba de Wilcoxon o prueba de los rangos con signo (pruebas paramétricas). También utilizada en variables de desenlace ordinales.



Frank Wilcoxon

MIR 07 (8732): En un estudio clínico, a una serie de pacientes se les trata con un nuevo fármaco para estudiar, si en un periodo de tiempo después de la administración de dicho fármaco, el nivel de bilirrubina ha disminuido. Se acepta que la distribución de la bilirrubina es normal, para este diseño. ¿Cuál es la prueba estadística de elección?:

1. T de Student para datos apareados.*
2. T de Student para datos independientes.
3. Ji-cuadrado.
4. Mann-Whitney.
5. Prueba exacta de Fisher.

3.2. Medias de más de dos grupos

Habíamos adelantado ya que, en los llamados contrastes de hipótesis múltiples, se puede comparar:

- a) medias de una única variable en varios (3 ó más) grupos distintos: utilizaremos el análisis de la varianza o ANOVA.
- b) medias de más de una variable (≥ 2) en dos o más grupos distintos: utilizaremos el llamado análisis multivariante.

En realidad esto es lo más habitual en el curso de un proyecto de investigación. Normalmente se necesita establecer comparaciones múltiples (más correcto sería decir hipótesis múltiples). Esto se refiere a comparar más de dos grupos para una determinada variable (ejemplo, comparar el nivel de uricemia entre tres grupos que han recibido tratamientos diferentes), o bien comparar hipótesis para distintas variables en dos o más grupos (relaciones entre tabaco, sedentarismo, colesterolemia en cardiopatas y sanos).

A. PRUEBAS DE COMPARACIONES MÚLTIPLES O PRUEBAS A POSTERIORI:

Al realizar una comparación simple entre dos hipótesis, el riesgo α asumido de cometer un error tipo I es la probabilidad de identificar como significativa una diferencia generada por el azar en el muestreo. Es decir, inclinarnos por la hipótesis alternativa siendo verdadera la hipótesis nula. El valor de esta probabilidad coincide con el nivel de significación estadística, o "punto crítico de corte" con el que juzgamos como significativo o no el resultado del estudio, según el valor de p obtenido.

Al realizar test de contraste de hipótesis múltiples, el riesgo de identificar como significativa una diferencia o una asociación generada por azar AUMENTA, por lo que el estudio no será concluyente (4MIR). De forma que si se realizan 100 comparaciones estableciendo el nivel de significación nominal (en cada una de ellas) de 0,05, 5 de las 100 comparaciones pueden resultar significativas por azar. Por lo tanto, una vez realizado el contraste de hipótesis múltiple debemos valorar adecuadamente sus resultados con el uso de técnicas correctoras: pruebas a posteriori o pruebas de comparaciones múltiples.

MIR 00 (6921): Se trató con un suplemento dietético más dieta a 15 insuficientes renales y solamente con dieta a 16. Se compararon entre ambos grupos unas 100 variables y en 6 de tales comparaciones se encontraron diferencias significativas, al nivel nominal del 5%, a favor del suplemento. ¿Cómo interpretaría estos resultados?:

1. El estudio parece no concluyente, ya que con tantas comparaciones es esperable que unas pocas resulten significativas al nivel nominal del 5%, aunque no haya diferencia entre los tratamientos.*
2. El suplemento dietético es moderadamente eficaz.
3. Este estudio no demuestra nada, ya que no es doble ciego.
4. Aunque el número de pacientes es pequeño, lo inocuo del tratamiento y la consistencia de los resultados aconsejan prescribir el suplemento en la insuficiencia renal.
5. Este estudio no demuestra nada, ya que hay más variables que pacientes.

B. ANÁLISIS DE LA VARIANZA (=ANOVA) (9MIR):

a. **TIPO DE VARIABLE:**
El análisis de la varianza (ANOVA) nos sirve para comparar medias de más de dos grupos (8MIR) para una variable cuantitativa continua. Ejemplo: comparar la uricemia en tres grupos de sujetos que han sido tratados con respectivos fármacos diferentes.

repeMIR

Para comparar las medias en más de dos grupos para una variable cuantitativa continua se usa el análisis de la varianza (ANOVA). (7+)

MIR 04 (7972): En un ensayo clínico se comparan 3 tratamientos (p.e. placebo, tratamiento establecido y un tratamiento nuevo). La variable respuesta es continua (p.e. nivel de glucosa en sangre). Aceptando que la variable tiene una distribución normal, el test correcto para comparar la respuesta es:

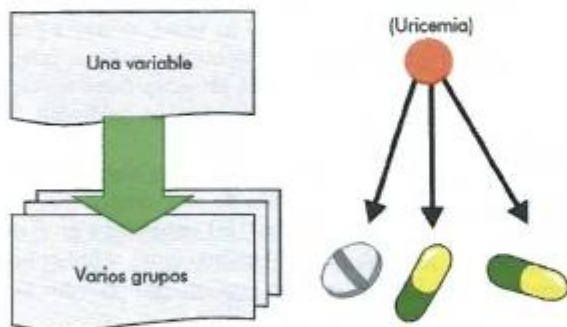
1. La t de Student.
2. El test de Wilcoxon.
3. Análisis de la varianza.*
4. El test de Kruskal-Wallis.
5. El test χ^2 -cuadrado.

MIR 06 (8489): Se ha realizado un ensayo clínico encaminado a valorar el descenso de la presión portal obtenido después de la administración aguda de tres alternativas de tratamiento (carvedilol, propranolol y placebo) en pacientes cirróticos con varices esofágicas. La variable de respuesta es el gradiente de presión venosa hepática que es continua y de distribución normal. ¿Cuál de las siguientes pruebas estadísticas es la correcta para comparar la respuesta?:

1. Una prueba de la t de Student.
2. Una prueba de Wilcoxon.
3. Una prueba de Fisher.
4. Un análisis de la varianza.*
5. Una prueba U de Mann-Whitney.

b. FUNDAMENTO:

El fundamento del análisis de la varianza consiste en estudiar la **variabilidad de las observaciones intragrupalmente** (dispersión entre los datos respecto de la media EN MISMO grupo) e **intergrupalmente** (dispersión de las medias ENTRE DISTINTOS grupos), utilizando la prueba de la F de Snedecor (compara variabilidad).



El ANOVA se utiliza para comparar medias de una variable de tres o más grupos.

c. CONDICIONES DE VALIDEZ:

- Los valores deben seguir o ajustarse a una distribución normal en cada grupo.
- Varianzas iguales u homocedasticidad. NOTA: El que las varianzas deban ser iguales no impide que la variabilidad inter e intragrupalmente puedan ser diferentes, siendo precisamente lo que valora esta prueba utilizando la F de Snedecor.

d. TIPOS:

- Análisis de la varianza de una vía: para datos independientes. [El clásico. Pensad en éste si no se dice nada]
- Análisis de la varianza de dos vías o análisis de la varianza para medidas repetidas: para datos apareados ("antes y después" de una intervención terapéutica, para ver su eficacia).

e. SOLUCIONES:

Cuando la ANOVA no es aplicable por incumplir sus condiciones se puede recurrir a:

- La prueba de Kruskal-Wallis si los datos son independientes
- El test de Friedman si los datos son apareados (recuerda, Morgan Freeman está casado, o sea, apareado...)



El test de Friedman se usa cuando no podemos aplicar ANOVA para datos apareados (Morgan Freeman está casado, es decir, emparejado...)



Milton Friedman, premio Nobel de Economía e inventor del test que lleva su nombre

f. INTERPRETACIÓN:

El análisis de la varianza es una prueba global que determina si existe alguna diferencia entre el conjunto de las medias comparadas. Si se obtiene un resultado estadísticamente significativo a favor de la diferencia, se concluye que no todas las medias son iguales, pero no define cuál o cuáles originan la diferencia significativa (MIR). Se requerirá utilizar posteriormente algún método de comparaciones múltiples o pruebas a posteriori (MIR).



©Curso Intensivo MIR Asturias

El Análisis de la Varianza nos indica de dónde si existe o no diferencias entre las medias de 3 ó más grupos, pero no de qué grupo viene esa diferencia.

MIR 05 (8212): En un ensayo clínico se comparan 3 tratamientos (p.e. placebo, tratamiento establecido y un tratamiento nuevo). La variable respuesta es continua (p.e. nivel de glucosa en sangre). ¿Si la variable no tiene una distribución normal, el test correcto para comparar la respuesta es?:

1. La t de Student.
2. El test de Wilcoxon.
3. Análisis de la varianza.
4. El test de Kruskal-Wallis.*
5. El test ji-cuadrado.

g. MÉTODOS DE COMPARACIONES MÚLTIPLES:

Ejemplos: corrección de Bonferroni, pruebas de Scheffé, de la diferencia significativa franca de Tukey, o de la mínima diferencia significativa de Fisher.

Como dijimos antes, lo que hacen estas métodos de comparaciones múltiples es reducir el riesgo α para el conjunto o suma de las comparaciones que se realicen; en caso contrario, en estudios de muchas comparaciones individuales el sumatorio de todos los "0.05"s sería demasiado alto, y por ello, muy probable encontrar una diferencia aunque realmente no existiera (error tipo I: cierta H_0).

Pruebas a posteriori...

- Disminuyen el error tipo I
- Nos dicen de dónde viene la diferencia



Claudio Bonferroni

John Tukey



Henry Scheffé, autor de uno de los tests de comparaciones múltiples

MIR 00 (6921): Se trató con un suplemento dietético más dieta a 15 insuficientes renales y solamente con dieta a 16. Se compararon entre ambos grupos unas 100 variables y en 6 de tales comparaciones se encontraron diferencias significativas, al nivel nominal del 5%, a favor del suplemento. ¿Cómo interpretaría estos resultados?:

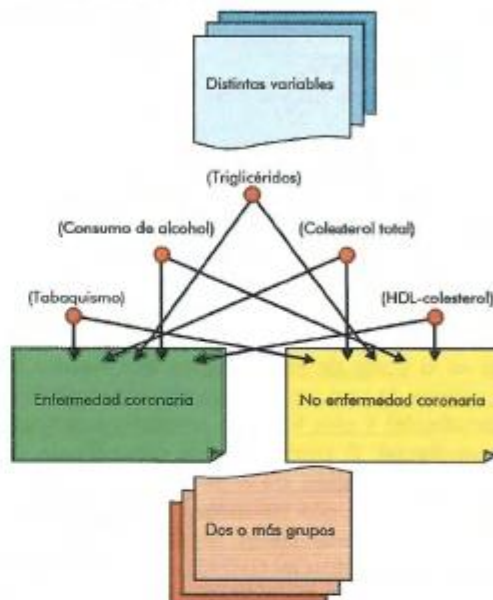
1. El estudio parece no concluyente, ya que con tantas comparaciones es esperable que unas pocas resulten significativas al nivel nominal del 5%, aunque no haya diferencia entre los tratamientos.*

2. El suplemento dietético es moderadamente eficaz.
3. Este estudio no demuestra nada, ya que no es doble ciego.
4. Aunque el número de pacientes es pequeño, lo inocuo del tratamiento y la consistencia de los resultados aconsejan prescribir el suplemento en la insuficiencia renal.
5. Este estudio no demuestra nada, ya que hay más variables que pacientes.

C. ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

a. FUNDAMENTO:

Lo que hacemos es contrastar hipótesis para más de una variable sobre dos o más grupos. Es decir, realizar un estudio simultáneo de más de una variable.



El análisis multivariante permite controlar factores de confusión, por poder evaluar las interacciones entre múltiples variables

b. IMPORTANCIA:

El análisis multivariante agrupa bajo su definición un conjunto de sofisticadas técnicas -de la fase de análisis del estudio- que permiten controlar sesgos de confusión (MIR). Esto es debido a que hacemos un estudio simultáneo de todas las variables, no individuales de cada variable por separado, de forma que podremos controlar las posibles relaciones que tengan entre sí (factor de confusión se asocia a enfermedad, a factor de riesgo y no es intermediario de la cadena causal). Ej: tabaco, alta colesterolemia, sedentarismo, diabetes en cardiopatía coronaria.

Para su aplicación se requiere haber recogido previamente la información pertinente para las variables consideradas. No es posible controlar sesgos de otra naturaleza, como los originados en el muestreo (sesgos de selección) o en la recogida de datos (sesgos de información) (2MIR).

Control de sesgos de confusión

diseño	-Muestreo aleatorio –especialmente de tipo estratificado. -Emparejamiento o matching. -Criterios de restricción.
análisis	-Análisis estratificado con técnicas de ajuste o estandarización. -Análisis multivariante.

COMPARACIÓN DE MEDIAS

Dos grupos

Z COMPARACIÓN DE MEDIAS:

- Limitado a tablas 2x2

T DE STUDENT:

- Tipos según recogida de datos: t Student para datos independientes y t Student para datos apareados.
- Medias (cifras) en 2 grupos (colesterolemia en A y B).
- Condicionantes de validez (globalmente): a) ajustado a distribución Normal y b) varianzas iguales (homoscedasticidad). Test de Welch: si datos independientes y varianzas diferentes.

Más de dos grupos

- Requieren pruebas a posteriori o de comparaciones múltiples para: a) controlar el AUMENTO del error tipo I al realizar múltiples comparaciones y b) para indicar de dónde viene la diferencia.
- Siempre que se hacen múltiples comparaciones el error alfa global aumenta, con lo que el estudio puede no ser concluyente al encontrar diferencias estadísticamente significativas.

ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA):

- Medias (cifras) en tres o más grupos (uricemia en A, B y C).
- Tipos: a) ANOVA de una vía (independientes) y b) ANOVA de dos vías o medidas repetidas (apareados).
- Condicionantes de validez: a) ajuste a distribución Normal y b) varianzas iguales.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE:

- Contrasta hipótesis para más de una variable sobre dos o más grupos.
- Permiten controlar sesgos de confusión.

4. Asociación entre variables

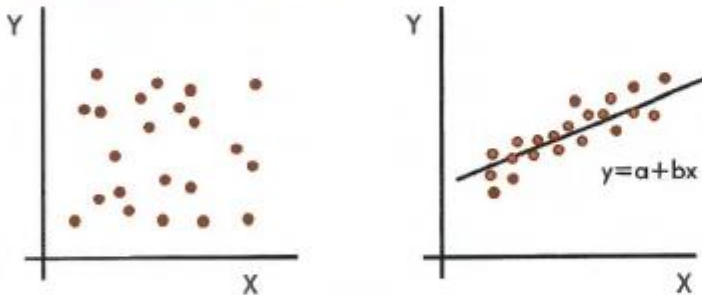
4.1. Regresión y correlación

A. DEFINICIÓN:

Regresión es la parte de la Estadística que estudia la **relación** entre los valores de una variable aleatoria cuantitativa X (variable independiente) y otra también aleatoria cuantitativa Y (variable dependiente). Y, como variable dependiente, irá **adquiriendo valores en función de X**, si existiera **correlación** entre ambas. En el caso de dos variables, como éste, hablamos de regresión simple, si fueran varias, regresión múltiple.

B. CÁLCULO DE REGRESIÓN LINEAL:

El cálculo de regresión (para relacionar dos variables aleatorias X e Y) establece una función $y=f(x)$ que define el comportamiento de Y en función de X. Dicha función puede tener una representación **lineal o curva**, dependiendo de su ecuación.



Una nube de puntos –a la izquierda– que no tiende a ninguna representación, expresa independencia entre variables (no asociadas). Si tiende a una línea –a la derecha–, existe asociación matemática de tipo lineal (correlación lineal).

Para una **correlación lineal** tendríamos una ecuación del siguiente tipo:

$$y = a + bx \Rightarrow \text{Ecuación de la recta de regresión lineal (MIR), donde}$$

$$a \Rightarrow \text{Valor de } y \text{ para } x = 0 \text{ (MIR)}$$

$$b \Rightarrow \text{Pendiente de la recta (MIR)}$$

Ej: $y=3x+2 \Rightarrow$ Conclusiones: la recta corta al eje de ordenadas (el de Y) en 2. La pendiente de la recta es 3 (por cada aumento de X, se triplica el aumento de Y). Para un valor de X dado calculamos el correspondiente a Y ($X=2 \rightarrow Y=8$; $X=1 \rightarrow Y=5$).

MIR 07 (8733): Supongamos un **modelo de regresión lineal simple** que relaciona los niveles medios de Proteína C Reactiva (PCR) medida en mmol/L como variable dependiente con el número de articulaciones dolorosas o hipersensibles de un paciente con artritis idiopática (variable independiente). El modelo ajustado en una muestra de 100 pacientes es el siguiente: $\mu g = 0,47 + 0,08x$ En el modelo. ¿Cómo se interpreta el coeficiente de 0.08?

- Dado que es superior a 0,05, quiere decir que no existe asociación entre las variables dependiente e independiente.
- Es el cambio obtenido en la media de PCR como consecuencia de pasar a tener una articulación adicional inflamada.***
- Es el valor medio de la PCR para los sujetos con una sola articulación afecta.
- Su cuadrado se interpreta como el porcentaje de varianza de la variable dependiente explicado por el modelo lineal.
- Es el valor medio basal de PCR para los individuos sanos (sin articulaciones afectas).

4.2. Coeficiente de correlación de Pearson (R)



Karl Pearson

Entre las variables X e Y **puede o no existir una asociación**, y ésta puede ser más o menos intensa. Este aspecto es medido por el **coeficiente de correlación**.

A. CARACTERÍSTICAS:

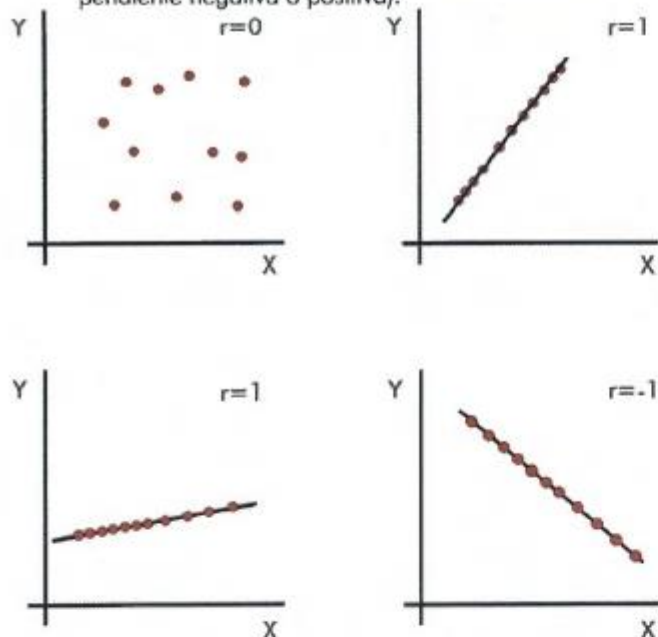
- Expresa la intensidad con que están relacionadas las variables cuantitativas X e Y, es decir, mide la **fuerza de asociación** entre ambas.

Al igual que el riesgo relativo y la odds ratio, el coeficiente de correlación mide la fuerza de asociación entre dos variables (MIR)

MIR 04 (7969): Un investigador está interesado en determinar si existe una asociación entre las cifras de tensión arterial diastólica (medida en mm de Hg) y los niveles de colesterol (medidos en mgr/ml). Para ello, ha realizado estas mediciones a 230 voluntarios. ¿Qué prueba estadística es la más apropiada para examinar esta asociación?:

- Regresión logística.
 - Prueba de la t.
 - Prueba de chi cuadrado.
 - Correlación de Pearson.***
 - Prueba de Fisher.
- Puede ser **muestral (r)** o **poblacional (p)**, dependiendo de que se obtenga a partir de los **datos de una muestra** o sea **inferido para una población**.
 - Sus valores oscilan entre -1 y 1. De forma que,
 - Tiene el **mismo signo** que la **pendiente** de la recta de regresión $y = a + bx$.
 - Su **valor absoluto** expresa la fuerza de la asociación (mayor cuanto más "aplastada" o más junta está la nube de puntos).
 - Si es igual a **cero**, no existe correlación (x e y son entonces variables independientes).
 - Si es igual a **-1 ó +1**, la correlación es **máxima** y la

relación entre x e y sigue exactamente una recta (de pendiente negativa o positiva).



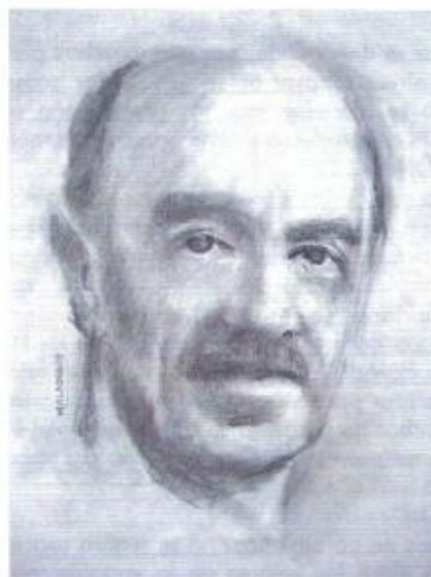
Cuando $R=1$ todos los puntos están sobre la recta (sea negativa o positiva). Si $R=0$, la nube de puntos está dispersa y no existe relación entre las variables estudiadas

d) Ej: coeficiente de correlación R de $0.34 \rightarrow$ relación positiva entre X e Y , pero escasa fuerza de asociación (5MIR); si fuera 0.70 ó 0.80 sería importante ya, siendo máxima la fuerza de asociación si fuera igual a 1.00 . En el caso -0.20 la correlación hablaría a favor de una escasa fuerza de asociación negativa (MIR), es decir, a mayor valor de X , menor sería el resultante de Y .

1	Correlación positiva perfecta: nube de puntos traza exactamente una recta de pendiente positiva.
De 0 a 1	Correlación positiva variable: si cercana a 1 (0.8), buena; si cercana a 0 (0.3), débil.
0	Variables independientes: la variabilidad de una no depende de la variabilidad de la otra. Nube de puntos no tiende a una representación lineal.
De 0 a -1	Correlación negativa variable: si cercana a -1 (-0.8), buena; si cercana a 0 (-0.3), débil.
-1	Correlación negativa perfecta: nube de puntos traza exactamente una recta, con una pendiente negativa.

NOTA: El grado de correlación NO ES LA PENDIENTE de la recta. Una correlación determinada puede tener distintas pendientes. Con el coeficiente sólo sabemos (de forma directa) si es positiva o negativa, pero no el valor de la pendiente.

criterio, la prueba no paramétrica adecuada es la correlación de Spearman (también aplicable al estudio de correlación entre variables ordinales, como veremos a continuación).



Charles Spearman

MIR 10 (9469): La técnica estadística que debe aplicarse para analizar la concordancia de dos observadores en la medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) es:

1. El coeficiente de correlación de Spearman.
2. El coeficiente de correlación intraclass.*
3. La prueba de Kappa.3
4. La prueba de Kappa ponderada.
5. El test de Cohen.

Para el estudio de concordancia de variables cualitativas se utiliza la prueba de Kappa propuesto por Cohen en 1960 (por ejemplo, la clasificación como norma/patológico de una serie de radiografías de tórax). Para la concordancia de variables cuantitativas (como el FEV1), se usa el coeficiente de correlación intraclass. No es correcto usar pruebas de correlación, como el coeficiente de Pearson o el de Spearman, debido a que, si las diferencias entre los dos observadores fuesen sistemáticamente iguales, hallaríamos un coeficiente de Pearson igual a 1, a pesar de que no habría concordancia entre los observadores. La prueba de Kappa ponderada es una forma especial de Kappa que da un valor a las discrepancias entre observadores en función de lo diferentes que sean entre sí esas diferencias (es decir, no es lo mismo una diferencia entre observadores sano/enfermo que dudoso/enfermo).

MIR 11 (9705): El objetivo de una investigación es determinar la probabilidad de sufrir cirrosis hepática en función de la presencia o no de cinco variables: sexo, edad, consumo de alcohol, consumo de drogas y nivel de actividad física. La técnica estadística más adecuada para evaluar el objetivo propuesto es:

1. El cálculo de la matriz de correlación entre los factores.
2. El cálculo de la regresión lineal.
3. El análisis de componentes principales.
4. El cálculo de la regresión logística.*
5. La prueba de "ji" cuadrado.

MIR 12 (9940): La prueba kappa o test de Cohén:

1. Mide la validez interna de una prueba diagnóstica.
2. Mide la validez externa de una prueba diagnóstica.
3. Se mantiene estable para una misma prueba diagnóstica al modificar la frecuencia de la enfermedad.
4. Se mantiene estable para una misma prueba diagnóstica tanto si se utiliza como cribado o prueba clínica.
5. Tiende a disminuir su valor al aumentar el número de categorías de la prueba diagnóstica.*

5. Pruebas no paramétricas

A. INTRODUCCIÓN:

Las principales pruebas estadísticas para variables cuantitativas que hasta el momento hemos visto, es decir, t de Student para datos independientes y apareados, análisis de la varianza y correlación de Pearson, emplean en sus cálculos tanto paráme-

repeMIR

El coeficiente de correlación mide la fuerza de asociación entre dos variables, mostrando su signo si es una correlación positiva o negativa. (6+)

MIR 13 (10191) (192): El coeficiente de correlación de Pearson indica que existe asociación estadística entre dos variables cuando:

1. Su valor es positivo
2. Su valor está entre -1 (menos uno) y 1 (uno)
3. Su valor se aproxima a cero.
4. Su valor es igual o muy similar al tamaño muestral utilizado para su cálculo.
5. Su valor se acerca a sus valores extremos posibles -1 (menos uno) o 1 (uno).*

B. CONDICIONES DE VALIDEZ:

La prueba de correlación de Pearson tiene como condicionante de aplicación la distribución normal de la variable X respecto de Y y de Y respecto de X .

En caso de no poder aplicarse por incumplimiento de este

fros (medias, desviaciones típicas o varianzas) como propiedades de la distribución Normal. Por este motivo, para su aplicación exigen ciertas condiciones de validez referentes a la distribución de las variables en los grupos o poblaciones que se comparan.

Estas pruebas se denominan, por ello, pruebas paramétricas y son las que ofrecen mayor potencia y mayor "robustez", sobre todo cuando se manejan muestras de tamaño elevado. [La prueba de Chi-cuadrado no es una prueba paramétrica]

B. DEFINICIÓN:

Sin embargo, en ciertas ocasiones las condiciones de validez no se cumplen, o bien no se puede determinar si se cumplen, especialmente cuando se manejan tamaños muestrales pequeños.

En estas situaciones se recurre al empleo de ciertas pruebas estadísticas que no presuponen nada acerca de la naturaleza de la distribución de los datos y no requieren estos condicionantes de validez para su aplicabilidad. Estas pruebas se denominan pruebas no paramétricas. Y presentan el inconveniente de ser menos potentes que las paramétricas y, habitualmente, de cálculo más complejo.

C. CÁLCULO:

En las pruebas no paramétricas no se realiza exactamente una comparación entre los valores de la variable, no se utilizan medias ni varianzas, sino una comparación de rangos, con la consiguiente pérdida de información. Por esta misma razón, estas pruebas se pueden aplicar también al estudio de variables cualitativas ordinales.

D. APLICACIONES:

- Con variables cualitativas ordinales (MIR) (o cuantitativa continua en intervalos de clase), donde las pruebas paramétricas no se pueden utilizar.
- Cuando no se cumplen las condiciones de validez de las pruebas paramétricas, en cuanto a ajuste a distribución Normal o heterogeneidad en varianzas (no homocedasticidad).

Prueba paramétrica	Prueba no paramétrica
<ul style="list-style-type: none"> Utiliza "parámetros" y necesita el cálculo de medias y varianzas Necesita varianzas iguales y ajustes a distribución Normal Útil para variables (desenlace) cuantitativas continuas Ofrece mayor robustez y fácil cálculo matemático 	<ul style="list-style-type: none"> Utiliza escalas de rangos sin necesidad de calcular medias ni varianzas No necesita varianzas iguales ni ajuste a distribución Normal Útil en variables ordinales y cuantitativas en intervalos de clase Menor robustez y cálculo complejo
t de Student datos independientes	U de Mann-Whitney Kruskal-Wallis para dos grupos Prueba Wilcoxon (MIR) (suma de rangos)
t de Student datos apareados	Prueba de Wilcoxon (rangos con signo)
ANOVA de una vía	Prueba de Kruskal-Wallis
ANOVA para medidas repetidas	Test de Friedman
Correlación de Pearson	Correlación de Spearman

COMPARACIÓN DE PROPORCIONES

Apareados	McNemar		
	Z de comparación de proporciones	- Tablas 2 x 2	
Independientes	Chi-cuadrado (variables predictorales cualitativas, cuantitativas discretas y continuas en intervalos de clase)	- Ninguna frecuencia esperada < 1 - No más del 20% ≤ 5	- Aumentar tamaño muestral o agrupar celdas - Corrección por discontinuidad de Yates - Prueba exacta de Fisher (2x2)

COMPARACIÓN DE MEDIAS

(variables desenlace cuantitativas continuas)

	Z de comparación de medias	Tablas 2x2	
Dos grupos	T de Student para datos independientes	- Distribución Normal de la variable (menos, si > 30) - Homocedasticidad (varianzas iguales)	- Prueba no paramétrica - Test de Welch (si varianzas distintas)
	T de Student para datos apareados	- Distribución Normal de la variable (menos, si > 20) - Distribución Normal de la variable	- Prueba no paramétrica
Más de dos grupos	ANOVA o análisis de la varianza (una variable en ≥ 3 grupos)	- Homocedasticidad (varianzas iguales) - Requiere pruebas a posteriori - Recogida correcta de información (controla factores de confusión) - Requiere pruebas a posteriori.	- Prueba no paramétrica
	Análisis multivariante (> 1 variable en ≥ 2 grupos)		



Fin de la estadística.



REPASO

No hay que confundir ...

Comparar dos distribuciones de una variable: Ej.: estatura en dos poblaciones A y B. Test: t de Student para datos independientes.

Comparar n distribuciones de una variable: Ej.: uricemia en tres grupos de sujetos que recibieron respectivos tratamientos A, B y C. Test: análisis de la varianza.

Comparar tres o más distribuciones de una variable: Ej.: uricemia en tres grupos de sujetos que recibieron respectivos tratamientos A, B y C. Test: análisis de la varianza.

Significación de una prueba de contraste de hipótesis: Estudio sobre niveles plasmáticos de un fármaco en un grupo de sujetos y su triglicéridemia. Es la probabilidad de que una correlación positiva observada se haya debido al azar, bajo el supuesto de que no existe asociación. Ej Para $\alpha=5\%$, si $p<0,05$ la correlación es significativa; si $p>0,05$ la correlación no es significativa.

No hay que confundir ...

Estudiar la tendencia de una variable dicotómica según los valores de una variable cuantitativa continua: Ej.: Estudiar, según sus niveles plasmáticos de calcitonina, la aparición o no de osteoporosis en los individuos de un grupo,. Técnica: regresión logística.

Comparar dos distribuciones de una variable cualitativa ordinal, para detectar una diferencia: Ej.: Distribución de niveles de dolor según leve/moderado/intenso en un grupo de sujetos tratados, frente a sujetos no tratados. Test: U de Mann-Whitney (suma de rangos de Wilcoxon).

con ...

Comparar dos variables: Ej.: estatura y niveles séricos de hormona del crecimiento en un grupo de niños de cierta edad. Test: correlación de Pearson.

Comparar la variabilidad relativa de dos o más distribuciones de una o distintas variables: Ej.: comparar la dispersión relativa de valores de uricemia de un grupo de sujetos, con la de su edad y estatura. Medida: coeficiente de variación.

Estudiar el comportamiento conjunto de diversas variables para controlar factores de confusión: Ej.: En un estudio sobre consumo de etanol e incidencia de cardiopatía coronaria, analizar los datos en relación a la distribución de la edad, colesterolemia, consumo de tabaco y presión arterial en los sujetos a estudio. Técnica: análisis multivariante.

Intensidad o fuerza de una asociación:

Para el mismo estudio sobre niveles plasmáticos de un fármaco y triglicéridemia. Si r (coeficiente de correlación de Pearson) es igual a 0,2 la correlación positiva observado es débil. Si $r = 0,8$ la correlación es intensa.

con ...

Comparar dos distribuciones de una variable cuantitativa continua: Ej.: Comparar la distribución de valores de calcitonina sérica de un grupo de sujetos con osteoporosis, con la de un grupo de sujetos sin osteoporosis. Test: t de Student para datos independientes.

Realizar un test de asociación entre las categorías de dos variables cualitativas, mediante sus proporciones en una tabla de contingencia: Ej.: homogeneidad de los porcentajes en que se presenta en sujetos tratados y no tratados cada grado de dolor (leve/moderado/intenso). Test: Chi-cuadrado.

6. Principales pruebas de contraste de hipótesis y sus aplicaciones

VARIABLE DE DESENLACE		Cualitativa nominal, dos categorías <i>Ejemplo:</i> Curación/No curación	Cualitativa nominal, más de dos categorías <i>Ejemplo:</i> Grupo sanguíneo A, B, AB, O.	Cualitativa ordinal o cuantitativa en intervalos <i>Ejemplo:</i> intensidad de un síntoma, leve/moderado/intenso	Cuantitativa continua <i>Ejemplo:</i> Nivel sérico de colesterol
VARIABLE PREDICTORA	Cualitativo: dos grupos independientes <i>Ejemplo:</i> Tratados/No tratados, poblaciones A y B	- z de comparación de proporciones - Chi-cuadrado - Prueba exacta de Fisher	- Chi-cuadrado	- U de Mann-Whitney - Wilcoxon (suma de rangos) - Kruskal-Wallis para dos grupos	- t de Student para datos independientes
	Cualitativo: dos grupos apareados <i>Ejemplo:</i> Una muestra de sujetos antes y después de un tratamiento	- Prueba de McNemar - Prueba exacta de Fisher	- Q de Cochran	- Wilcoxon (rangos con signo)	- t de Student para datos apareados
	Cualitativo: más de dos grupos independientes <i>Ejemplo:</i> Poblaciones A, B y C.	- Chi-cuadrado	- Chi-cuadrado	- Kruskal-Wallis	- Análisis de la varianza
	Ordinal <i>Ejemplo:</i> Nivel socioeconómico bajo/medio/alto	- Chi-cuadrado	- Chi-cuadrado	- Correlación de Spearman	- Correlación de Spearman
	Cuantitativo discreto o en intervalos de clase <i>Ejemplo:</i> Número de hijos	- Chi-cuadrado	- Chi-cuadrado	- Correlación de Spearman	- Correlación de Spearman
	Cuantitativo continuo <i>Ejemplo:</i> Renta anual, Nivel plasmático de un fármaco.	- Regresión logística		- Correlación de Spearman	- Correlación de Pearson

Pruebas de contraste de hipótesis apropiadas según características de las variables medidas y agrupamiento en el estudio.



RESUMEN DE PRUEBAS DE CONTRASTE DE HIPÓTESIS

1. INTRODUCCIÓN

- Para calcular el valor del grado de significación p es necesario aplicar a los datos del estudio una determinada prueba estadística de contraste de hipótesis. Debe ser elegida la correcta, y para ello utilizamos los siguientes criterios: a) tipo de variable (predictora y desenlace); b) tipo de recogida de datos; y c) número de distribuciones (variables o grupos a estudio).

1.1. TIPO DE VARIABLE

- Se pueden distinguir **tres grandes grupos**: a) **comparación de proporciones** (variables predictora y de desenlace nominales: proporción de curados versus no curados en grupos A y B); b) **comparación de medias** (variable predictora nominal y de desenlace cuantitativa continua: medias de colesterolemia en grupos A y B); y c) **asociación entre variables** (variables predictora y de desenlace cuantitativas continuas: asociación entre número de cigarrillos e incidencia de cáncer de pulmón).

1.2. TIPO DE RECOGIDA DE DATOS

- Se distinguen **dos tipos**: a) **datos apareados**: se estudian las **mismas personas** en dos momentos, **antes y después** de administrar **a todo el grupo** la misma medida terapéutica (se mide tensión arterial antes y después de administrar a todos el mismo antihipertensivo); y b) **independientes**: se estudian personas diferentes "al mismo tiempo", tras haber administrado **a cada grupo una medida terapéutica distinta** (fármaco antihipertensivo A y B o un antihipertensivo versus placebo y se comparan diferencias en tensión arterial de unos y otros).

1.3. NÚMERO DE DISTRIBUCIONES

- Se puede diferenciar entre: a) una única variable estudiada en dos grupos (uricemia en A y B tras tratamiento); b) una única variable estudiada en más de dos grupos (uricemia en A, B y C tras tratamiento); y c) más de una variable en dos o más grupos (tabaquismo, colesterolemia, tensión arterial... en distintos grupos).

2. COMPARACIÓN DE PROPORCIONES

- Pruebas de contraste de hipótesis utilizadas: prueba de McNemar, Z de comparación de proporciones, **Chi-cuadrado** (con o sin prueba de discontinuidad de Yates) y prueba exacta de Fisher.

2.1. PARA DATOS APAREADOS

- **PRUEBA DE MCNEMAR**.

2.2. PARA DATOS INDEPENDIENTES

A. Z DE COMPARACIÓN DE PROPORCIONES.

- Puede utilizarse para contraste de hipótesis de dos proporciones (éxitos y fracasos en tratados con A y B). Se limita a tablas de contingencia del tipo 2×2 .

B. CHI-CUADRADO.

- **La más utilizada** para variables de desenlace nominales y datos independientes, puede utilizarse para variables predictoras cualitativas (MIR), cuantitativas discretas y continuas distribuidas en intervalos de clase. Compara variables distribuidas en clases excluyentes (MIR).
- El **cálculo de la Chi-cuadrado** se basa en la valoración de las diferencias que existen entre las frecuencias esperadas y las frecuencias realmente observadas (MIR). El número de grados de libertad se calcula multiplicando (filas - 1) por (columnas - 1) (MIR).
- **Aplicaciones frecuentes**: a) test de asociación con tablas de contingencia; b) test de homogeneidad de varias muestras cualitativas; y c) test de bondad de ajuste a distribuciones.
- **Condicionantes de validez**: a) ninguna frecuencia esperada debe ser menor de 1 y b) no más de 20% de ellas inferior o igual a 5 (MIR). Si no se cumplen estos condicionantes puede: a) aumentar el tamaño muestral o agrupar celdas (filas y/o columnas); b) utilizar la corrección por discontinuidad de Yates (MIR) (algunos autores creen que debe aplicarse siempre (MIR)); y c) aplicar la prueba exacta de Fisher, siempre que no sea aplicable la Chi-cuadrado por manejar efectivos esperados muy reducidos y se trate de una tabla de contingencia de 2×2 (MIR).

3. COMPARACIÓN DE MEDIAS

- Pruebas de contraste de hipótesis utilizadas: z de comparación de medias, t de Student-Fisher (datos apareados e independientes) y test de Welch.

3.1. PARA MEDIAS DE DOS GRUPOS

- **Z DE COMPARACIÓN DE MEDIAS**. Puede utilizarse para contraste de hipótesis de dos medias (colesterolemia en tratados con A y B). Se limita a tablas de contingencia del tipo 2×2 .
- **T DE STUDENT**. Según sea el tipo de recogida de datos utilizaremos las pruebas t de Student para datos apareados (2MIR) o t de Student para datos independientes (2MIR). En ambos casos la variable de desenlace es cuantitativa continua (2MIR) (colesterolemia, uricemia, estatura, peso...).
- **Condicionantes de validez**: a) **datos independientes**: las varianzas de los dos grupos deben ser iguales (=homoscedasticidad) y la variable a estudio ha de seguir una distribución Normal; y b) **datos apareados**: las diferencias de la variable entre "antes y después" de la medida terapéutica deben seguir una distribución Normal.
- Si no se cumplen estos criterios podemos utilizar **pruebas no paramétricas** distintas según el caso (v. más adelante). El **test de Welch** es una modificación de la t de Student para datos independientes en casos de varianzas distintas.

3.2. PARA MEDIAS DE MÁS DE DOS GRUPOS

- Distinguimos ahora entre: a) una variable de desenlace cuantitativa continua estudiada en 3 ó más grupos (ANOVA) y b) más de una variable estudiada en dos o más grupos (análisis multivariante).
- En ambas situaciones se debe tener en cuenta que: a) valoran diferencias globales, dicen si existe o no una diferencia entre los múltiples grupos estudiados; y b) al realizar múltiples comparaciones a nivel nominal de un 0.05 ó 5% en cada uno, se produce un **AUMENTO del error tipo I global**, lo que hace que el estudio no sea concluyente (4MIR), dado que ese porcentaje es acumulativo con cada grupo o variable. Ej: de 100 comparaciones a 5% cada una sería esperable, simplemente por azar, que 5 saliera estadísticamente significativa ($5\% \times 100 = 5$).
- Por todo esto es necesario realizar después de obtener resultados "a favor de la diferencia" pruebas a posteriori o algún método de comparaciones múltiples (MIR), las cuales nos ayudarán a saber de dónde viene la diferencia (qué grupo) y nos ayudarán a **controlar el aumento del error tipo I**.



A. ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA)

- Compara medias (variables cuantitativas continuas) de tres o más grupos (7MIR) "Comparar uricemia entre tres o más grupos A, B, C...". Valora la variabilidad inter e intragrupalmente con la F de Snedecor.
- **Tipos:** a) **ANOVA de una vía** (el clásico): para datos independientes y b) **ANOVA de dos vías o para medidas repetidas:** para datos apareados.
- **Condicionantes de validez:** los valores deben ajustarse a la distribución Normal y tener los diferentes grupos varianzas iguales (homoscedasticidad).

B. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

- **Compara medias (cifras) de dos o más variables en dos o más grupos.** "Comparar el efecto de uricemia, tensión arterial, tabaquismo... en cardíopatas, y no cardíopatas". Es un grupo de diferentes técnicas que permiten controlar factores de confusión (MIR) pero no otro tipo de sesgos (selección, información) (2MIR).

4. ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES

4.1. INTRODUCCIÓN

- La **Regresión** es la parte de la Estadística que se ocupa del estudio de la asociación entre variables, pudiendo ésta ser de tipo lineal o curva (logarítmica, exponencial). Cuando una **variable Y o variable dependiente** va tomando valores en función de otra **variable X o variable independiente** (MIR), se considera que ambas están asociadas, siguen una **correlación**.

4.2. CORRELACIÓN LINEAL

- Si dos variables X e Y siguen una correlación lineal, los valores de Y pueden predecirse en función de los valores de X, según la fórmula $y=ax+b$ (MIR), donde "a" es el valor de la pendiente de la recta (positiva o negativa) (MIR) y "b" es el valor que toma Y cuando X vale 0 (MIR). Ej.: Tensión arterial sistólica = $81.5 + 1.2 \times \text{edad}$ → por cada año más de edad se incrementa la TAS en 1.2 mmHg (MIR).

4.3. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON (R)

- Mide la fuerza de asociación entre dos variables cuantitativas continuas (edad y tensión arterial) (MIR).
- El valor absoluto (MIR) del coeficiente R indica la fuerza de asociación. Sus valores **oscilan entre -1 y 1**, donde: a) **0**, indica que no están asociadas (son independientes); b) **-1 y 1**, indican correlación perfecta entre variables, negativa y positiva respectivamente; y c) **valores intermedios entre 0 y 1 ó 0 y -1**, indican, según sea el valor absoluto, una fuerza de asociación más fuerte (0.8) o más débil (0.3), y positiva o negativa según el signo de R (6MIR) (el signo de R indica el **signo de la pendiente de la recta**, y NO el valor de la pendiente de la recta).
- Ej: 0.3, débil correlación positiva (5MIR). -0.3, débil correlación negativa (MIR). 0.8, fuerte correlación positiva. -0.8, fuerte correlación negativa.
- **Condicionantes de validez:** distribución ajustable a la **Normal** de Y respecto a X y de X respecto a Y.

5. PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS

5.1. DEFINICIÓN

- Las **pruebas paramétricas** (t de Student, ANOVA y correlación de Pearson) son pruebas de contraste de hipótesis de **mayor robustez estadística y cálculo más sencillo**, sin embargo **no pueden utilizarse cuando se incumplen sus condicionantes de validez:** necesitan un ajuste a la distribución Normal y varianzas iguales en la mayoría de los casos. Se denominan paramétricas por necesitar calcular parámetros del tipo **medias y varianzas**.
- Las **pruebas no paramétricas** ofrecen menor robustez y son de cálculo más complejo, aunque pueden utilizarse cuando se incumplen los condicionantes de validez de las paramétrica, además de poder utilizarse en variables de desenlace ordinales (MIR). Cada tipo de prueba paramétrica tiene su prueba de elección cuando se incumplen sus condicionantes:

Pruebas paramétricas	Pruebas NO paramétricas
<ul style="list-style-type: none"> • t de Student datos independientes • Test de Welch (para varianzas distintas) 	<ul style="list-style-type: none"> • U de Mann-Whitney • Kruskal-Wallis para dos grupos • Prueba Wilcoxon (MIR) (suma de rangos)
<ul style="list-style-type: none"> • t de Student datos apareados 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de Wilcoxon (rangos con signo)
<ul style="list-style-type: none"> • ANOVA de una vía 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de Kruskal-Wallis
<ul style="list-style-type: none"> • ANOVA para medidas repetidas 	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Friedman
<ul style="list-style-type: none"> • Correlación de Pearson 	<ul style="list-style-type: none"> • Correlación de Spearman





Parte II

METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

CONTENIDO

Capítulo X - Medidas de frecuencia de enfermedad	97
Capítulo XI - Estudios epidemiológicos observacionales.....	102
Capítulo XII - Estudios experimentales.....	118
Capítulo XIII - Metaanálisis	139
Capítulo XIV - Validación de pruebas diagnósticas	143



Tanto en la planificación sanitaria como en los distintos estudios epidemiológicos que veremos es indispensable medir la frecuencia de las enfermedades.

En esta medición la frecuencia absoluta o cantidad de casos no aporta información suficiente, al no relativizarlo a la población total o al tiempo. *Ej:* ¿qué información nos da 300 casos de varicela en una población? Es mucho en una población de 1000 niños, pero insignificante si se refiere a la población mundial. Se construyen así dos categorías principales de medidas de frecuencia de enfermedad relativizadas: incidencia y prevalencia.

1. Prevalencia

1.1. Definición

Prevalencia es la proporción de individuos que padecen o presentan el fenómeno a estudio en una población y en un momento determinado (3MIR), bien sea una enfermedad o un factor de riesgo (prevalencia de enfermedad o prevalencia de exposición del factor de riesgo, respectivamente). [Es una proporción! → El denominador incluye al numerador: población total, es decir, los sanos y los enfermos, o los expuestos y no expuestos al factor de riesgo]



Prevalencia es la proporción de enfermos en una población en un instante determinado de tiempo.

La prevalencia es una medida de frecuencia de enfermedad (MIR), indica la carga o extensión de una enfermedad en una comunidad (MIR) y podemos considerar que es la probabilidad de encontrar un sujeto afecto de dicha enfermedad en una población dada (no de que una persona desarrolle la enfermedad, sino de que ya esté enferma).

MIR 00 (6912): ¿Cuál de las siguientes NO es una medida de frecuencia?:

1. Prevalencia.
2. Riesgo relativo.*
3. Tasa.
4. Razón.
5. Proporción.

Es muy útil para valorar la extensión de enfermedades crónicas o de largo periodo de inducción (MIR).

1.2. Estudio

Debemos utilizar estudios descriptivos transversales o de corte (5MIR) para calcular la prevalencia de una enfermedad o una exposición dentro de una población y tiempo dados.



Los estudios de corte calculan prevalencia.

MIR 00 (6914): ¿Un estudio en el que usted mide una característica genética a una muestra obtenida al azar, de los recién nacidos de su área sanitaria, prospectivamente durante 3 años, con el fin de determinar su frecuencia es?:

1. Un diseño transversal.*
2. Un diseño experimental en el que la muestra se aleatoriza.
3. Un estudio de cohortes.
4. Un estudio de intervención.
5. Una serie de casos.

Que no consigan liarnos con "prospectivamente" ni con "durante 3 años": siguen hablando de un estudio que pretende medir la frecuencia. Un estudio no se hace en "un instante", en un momento "puntual" (como implica la definición de estudio transversal); todo lleva su tiempo.

El estudio transversal hace una estimación puntual del fenómeno: extraer una muestra aleatoria de individuos de una población y estimar cuántos presentan una determinada enfermedad (MIR).

MIR 09 (9254): Señale la respuesta INCORRECTA en relación con la validez de una prueba diagnóstica:

1. La sensibilidad indica la probabilidad que tiene una prueba diagnóstica de dar resultados positivos entre los sujetos enfermos.
2. La especificidad indica la probabilidad que tiene una prueba diagnóstica de dar resultado negativo entre los sujetos que no presentan la enfermedad.
3. Las pruebas que se aplican en el cribado de una enfermedad requieren una alta sensibilidad.
4. El valor predictivo de la prueba positiva es la probabilidad que tiene una prueba de detectar enfermos cuando da un resultado positivo.
5. Los valores predictivos no dependen de la PREVALENCIA de la enfermedad.*

1.3. Tipos

A. PREVALENCIA DE PUNTO:

Valora los enfermos o expuestos en un instante determinado, un punto del espacio temporal. *Ej:* entrar un día en un pueblo y tomar la tensión a todos sus 100 vecinos. Si 20 de ellos tuvieran HTA podríamos decir que la prevalencia de HTA en dicho pueblo es del 20%.

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Número de personas con la enfermedad}}{\text{Población total (MIR)}}$$

B. PREVALENCIA DE PERIODO:

Estudia a los sujetos susceptibles durante un periodo y calcula su prevalencia sumando, a los casos ya existentes al principio, los de nueva aparición (*incidentes*) durante ese periodo. Es decir,

Casos existentes a t_0 + casos nuevos de t_0 a t

Población a mitad de intervalo

Es una visión mucho más real de lo que sucede. En el caso anterior el pueblo sólo tenía 150 vecinos. ¿Y si fueran 5000? ¿podríamos hacerlo en un solo día? No. Por este motivo, debemos contabilizar los casos durante un periodo y dividirlo entre la población "promedio", la de la mitad del intervalo, ya que han podido fallecer, emigrar, no responder, nacer niños...

1.4. Determinantes

Hay que tener en cuenta que la prevalencia aumenta a:

- Mayor incidencia de enfermedad. Si hay más nuevos casos también habrá más casos totales.
- Mayor duración de enfermedad. Es decir, puede aumentar tanto si es mayor la duración media de la enfermedad como si disminuye su tasa de resolución (curación o fallecimiento). Así la prevalencia de una enfermedad aumentará si aumenta la supervivencia y se mantiene la incidencia (MIR).

1.5. Efecto de los programas preventivos

La prevalencia de una enfermedad se verá muy influenciada por los diferentes programas preventivos que existan para esa población. Veamos dos situaciones:

- Si en una población se está llevando a cabo una prevención secundaria (diagnóstico precoz) de cáncer de colon, sin duda va a aumentar la prevalencia de cáncer de colon, pues los casos que se diagnostiquen precozmente (antes de tiempo) gracias a este programa, engordarán el valor neto de su prevalencia, y se podría interpretar erróneamente una epidemia tras la aplicación del programa de salud (lo cual sería una barbaridad y causaría una alarma social injustificada).
- Otra lectura del caso anterior es precisamente que, al diagnosticarse antes los enfermos de cáncer de colon, la supervivencia total de estos enfermos aumentará, y podría entenderse erróneamente como un acierto del programa. No debemos por ello medir supervivencia, sino mortalidad, la cual no se modificaría en este caso y nos valoraría más correctamente la influencia del diagnóstico precoz.

Tras programa preventivo, de cribaje o screening:

- Aumenta la prevalencia (¿malo?)
- Aumenta la supervivencia (¿bueno?)

2. Incidencia

2.1. Definición

Incidencia es la proporción de casos nuevos de enfermedad que aparecen en una población durante un periodo de tiempo (2MIR).



© Curso Intensivo MIR Asturias

La incidencia es la proporción de casos nuevos de enfermedad en una población.

2.2. Estudio

Su cálculo requiere el seguimiento de individuos a lo largo del tiempo mediante estudios longitudinales prospectivos (estudio de cohortes).

2.3. Tipos

A. INCIDENCIA ACUMULADA (IC):

La proporción de sanos que contraen la enfermedad a lo largo de cierto periodo (MIR).

MIR 00 Familia (6693): La incidencia acumulada de una enfermedad es:

- La proporción de la población que padece la enfermedad en un momento dado.
- La proporción de sanos que contraen la enfermedad a lo largo de cierto período.*
- La tasa de incidencia de la enfermedad.
- Una razón entre la odds de exposición de los casos y la odds de exposición de los controles.
- Muy útil en los estudios de estimación de las necesidades asistenciales.

Opción 1 y 5: prevalencia. Opción 3: densidad de incidencia. Opción 5: odds ratio.

$$IC = \frac{N^\circ \text{ de casos nuevos en un tiempo } t}{N^\circ \text{ de sujetos expuestos al inicio}}$$

Es una estimación del riesgo o probabilidad de que un individuo dado contraiga la enfermedad (3MIR) en un tiempo (que debe ser especificado), siempre y cuando no fallezca por otra causa.

MIR 01 (7174): La medida de frecuencia que indica una probabilidad individual de enfermar es:

- Incidencia acumulada.*
- Densidad de incidencia.
- Tasa de reducción de riesgo.
- Prevalencia.
- Riesgo relativo.

Ej: 20 nuevos casos de cardiopatía isquémica en 200 fumadores a lo largo de 5 años de observación. Su incidencia acumulada es 10 en 5 años por cada 100. Es decir, el riesgo de enfermar de cardiopatía para un sujeto "fumador" es del 10% en 5 años (2MIR).

La incidencia acumulada expresa la probabilidad que tiene un sujeto con determinadas características clínicas de desarrollar una determinada enfermedad en un periodo de tiempo dado (2MIR)

B. DENSIDAD O TASA DE INCIDENCIA (DI):

La densidad de incidencia o tasa de incidencia es una tasa que promedia el número de nuevos casos de enfermedad dividido por los años-persona (2MIR), es decir, la suma de años con los que cada individuo contribuye al estudio.

$$DI = \frac{N^\circ \text{ de casos nuevos en un tiempo } t}{\text{Total de personas} \cdot \text{tiempo en observación}}$$

Es decir, si observamos 3 individuos y el primero estuvo 3 años en el estudio, el segundo 7 y el tercero 5, tendremos 15 personas-año. Es muy importante no confundirlo con personas cada año (es decir, personas dividido por los años). Tampoco se calcula multiplicando las personas por los años.

Para realizar cálculos de incidencia es extremadamente difícil lograr un seguimiento simultáneo y durante un tiempo igual para todos los sujetos, de modo que lo habitual es que distintos sujetos sean seguidos durante tiempos diferentes (promediando más tarde tanto sujetos como tiempo).

La densidad de incidencia no estima la probabilidad de que una persona enferme, dado que no ofrece información a nivel individual. Pero sí es muy útil para la investigación de hipótesis etiológicas.



gicas, especialmente en enfermedades crónicas o de largo periodo de inducción (o incubación).

MIR 09 (9253): Se ha realizado un estudio de cohortes en pacientes expuestos a diferentes antiinflamatorios no esteroideos. El evento de interés fue la ocurrencia de hemorragia digestiva alta. En la cohorte de pacientes expuestos a ibuprofeno, se ha obtenido una densidad de incidencia de 2 por 1000 personas-año. ¿Cómo debe interpretarse este resultado?:

1. Ocurren de media 2 casos de hemorragia digestiva alta por cada 1000 años de exposición a ibuprofeno, sumados los tiempos de observación de todos los individuos de la cohorte.*
2. El riesgo de desarrollar una hemorragia digestiva alta estando expuesto a ibuprofeno es 2 veces mayor que con el resto de antiinflamatorios no esteroideos, en personas tratadas al menos durante 1 año.
3. Por cada 1000 personas que están expuestas durante al menos un año a ibuprofeno, se producen 2 casos de hemorragia digestiva alta.
4. Dos de cada 1000 personas que inician tratamiento con ibuprofeno desarrollan una hemorragia digestiva alta después de un año.
5. Cada 2 años de media, ocurre un nuevo caso de hemorragia digestiva en la cohorte de 1000 personas expuestas a ibuprofeno.

La definición correcta de personas-año es la suma de años que cada persona aporta al estudio. Por ejemplo, si observamos 3 individuos y el primero estuvo 3 años en el estudio, el segundo 7 y el tercero 5, tendremos 15 personas-año. Es muy importante no confundirlo con personas al año (es decir, personas dividido por los años). Tampoco se calcula multiplicando las personas por los años.

MIR 13 (10195) (196): En un estudio de cohortes el número de casos nuevos de enfermedad por persona y por unidad de tiempo es:

1. La incidencia anual.
2. La incidencia o probabilidad acumulada.
3. La tasa de prevalencia.
4. La densidad o tasa de incidencia. *
5. El riesgo relativo de desarrollar la enfermedad.

PR evaluación
R proporción de enfermos
o probabilidad de estar enfermo

i **N**uevos
o incidencias

La prevalencia es la proporción de enfermos en una población y momento determinados, e indica la probabilidad de encontrar un enfermo en dicha población. La incidencia es la proporción de casos nuevos de la enfermedad, en forma de incidencia acumulada o densidad de incidencia.

No hay que confundir ...

con ...

Prevalencia: Proporción de enfermos respecto de una población en un momento determinado. Se conoce mediante *estudios transversales*.

Incidencia: Casos nuevos de enfermedad en una población durante un periodo de tiempo. Se conoce mediante *estudios prospectivos (cohortes)*.



RESUMEN DE MEDIDAS DE FRECUENCIA DE ENFERMEDAD

1. PREVALENCIA

1.1. DEFINICIÓN

- Es la proporción de individuos que padecen o presentan el fenómeno a estudio en una población y en un momento determinado (3MIR), bien sea una enfermedad o un factor de riesgo. Es una medida de frecuencia de enfermedad (MIR), que indica la carga o extensión de una enfermedad en una comunidad (MIR) y expresa la probabilidad de encontrar un sujeto afecto de dicha enfermedad en una población dada.
- Es muy útil para valorar la extensión de enfermedades crónicas o de largo periodo de inducción (MIR).

1.2. ESTUDIO Y CÁLCULO

- El mejor tipo de estudio para su cálculo es el estudio descriptivo transversal (3MIR), en el que se extrae una muestra aleatoria de individuos de una población y se estima cuántos presentan una determinada enfermedad (MIR).
- En su cálculo dividimos el número de sujetos con la enfermedad (o exposición) entre el total de la población considerada (MIR).
- La prevalencia de una enfermedad aumentará si aumenta la supervivencia y se mantiene la incidencia (MIR), ya que depende tanto de la incidencia como de la supervivencia de la enfermedad. Es importante conocerlo ya que un programa preventivo para el diagnóstico precoz de una enfermedad (ej. cáncer de mama) aumentará su supervivencia (se diagnostica antes de tiempo) y con ello su prevalencia.

2. INCIDENCIA

2.1. DEFINICIÓN

- Es la proporción de casos nuevos de enfermedad que aparecen en una población durante un periodo de tiempo (2MIR). Se puede calcular mediante estudios longitudinales prospectivos.

2.2. TIPOS

A. INCIDENCIA ACUMULADA

- Expresa la proporción de casos nuevos en un periodo de tiempo determinado respecto a la población total y es por ello una estimación del riesgo o probabilidad de que un individuo sano contraiga la enfermedad (3MIR).
- Permite dar respuesta a preguntas de los pacientes: si un sujeto es fumador e hipertenso, y quiere saber el riesgo que tiene de desarrollar cardiopatía isquémica en 5 años, revisaremos la incidencia acumulada de cardiopatía isquémica en fumadores e hipertensos a lo largo de 5 años (2MIR).

B. DENSIDAD DE INCIDENCIA

- Es una tasa que promedia el número de casos nuevos de enfermedad por unidad de tiempo de observación, siendo su denominador personas-año (MIR). No expresa riesgo ni probabilidad individual de desarrollar la enfermedad (2MIR).

Prevalencia

Proporción de enfermos en una momento dado. Riesgo de tener la enfermedad.

Incidencia acumulada

Proporción de sanos que desarrollan la enfermedad en un periodo de tiempo dado (5, 10 años...). Riesgo de enfermar.

Densidad de incidencia

Tasa promedio del número de nuevos casos de enfermedad por unidad de tiempo (denominador: años-personas).



1. Introducción

El método epidemiológico abarca una secuencia de procedimientos que tiene por objeto caracterizar el fenómeno de salud a examen (enfermedad) y valorar los factores que lo determinan (factores de riesgo), a través de la comprobación (experimento) de una serie de hipótesis causales (contraste de hipótesis).

1.1. Fases y tipos de estudio

Para ello se suelen seguir una serie de fases en la valoración de un determinado problema de salud (enfermedad):

A. FASE DESCRIPTIVA:

Se caracteriza la enfermedad describiendo sus características y frecuencia en la población diana. Para caracterizar la enfermedad necesitaremos definir en ella los tres grandes grupos de variables:

- **Persona:** edad, sexo, raza, ocupación, nivel socioeconómico. La variable más importante es la edad, en función de la cual la mayoría de las patologías presentan ciertas preferencias, siendo la edad marcador de riesgo¹ y criterio diagnóstico para muchas de ellas.
- **Lugar:** área geográfica.
- **Tiempo:** aparición del proceso y su tendencia.

Se utilizarán estudios observacionales descriptivos: estudios transversales (de prevalencia o corte), ecológicos y series de casos. En ellos estudiamos las variables (posibles factores o marcadores de riesgo) y la enfermedad al mismo tiempo. No sirven para valorar secuencia temporal.

B. FASE ANALÍTICA:

Se elaboran y someten a estudio hipótesis epidemiológicas que intentan explicar los mecanismos de producción y comportamiento de la enfermedad en la población. Los estudios observacionales analíticos son: estudios de cohortes y de casos y controles. Valoran la secuencia temporal de los hechos (fundamentalmente los estudios de cohortes), permitiendo así la evaluación de hipótesis etiológicas.

C. FASE EXPERIMENTAL:

Se someten las hipótesis a verificación experimental, no siempre posible. Los estudios experimentales (estudio clínico aleatorio, ensayo clínico cruzado...) implican control por el investigador sobre el factor de estudio y en el momento de la asignación de los individuos a los grupos del estudio. Es decir, en estos estudios se manipulan los condicionantes del estudio, no sólo se observa.

Descriptiva	Características (persona, lugar y tiempo) y frecuencia de enfermedad.	Estudios observacionales descriptivos: a) estudios transversales (de prevalencia o corte), b) ecológicos y c) series de casos.
Análítica	Mecanismos de producción y comportamiento de enfermedad. Busca hipótesis.	Estudios observacionales analíticos: a) estudios de cohortes y b) de casos y controles
Experimental	Verificación experimental de hipótesis causal de trabajo.	Estudios experimentales. Estudio clínico aleatorio: a) en paralelo, b) cruzado, c) diseño factorial, d) diseño secuencial

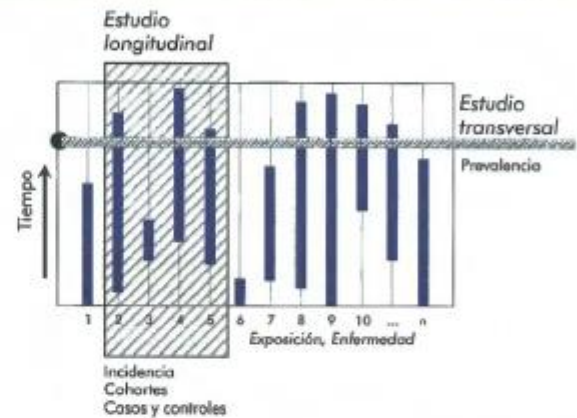
Un metaanálisis es una revisión en la se combinan estadísticamente los resultados de los estudios incluidos (MIR).

¹ Un marcador de riesgo es una variable constitucional (edad, sexo) asociado a determinada enfermedad ("ser mujer" para la linfangioleiomiomatosis). Por el contrario, un factor de riesgo es una variable MODIFICABLE asociada a una enfermedad ("tabaquismo" par el cáncer de pulmón).

MIR 02 (7453): ¿Cuál de las siguientes definiciones se corresponde con mayor precisión al concepto de Metaanálisis?:

1. Es una revisión narrativa en la que la bibliografía se busca de manera no estructurada.
2. Es una revisión narrativa en la que la bibliografía se busca de manera estructurada.
3. Es una revisión narrativa en la que se presentan tablas estructuradas de los resultados de los distintos estudios incluidos.
4. Es una revisión en la se combinan estadísticamente los resultados de los estudios incluidos.*
5. Es una revisión sistemática en las que se presentan tablas estructuradas de los resultados de los distintos estudios incluidos.

1.2. Dirección del estudio



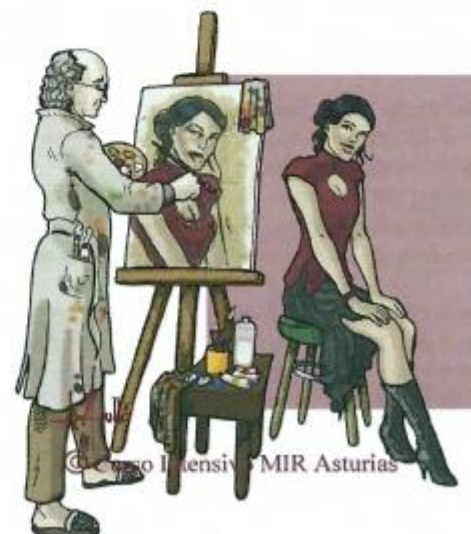
Un diseño transversal estudia a la población en un instante temporal. Un diseño longitudinal estudia a la población a lo largo del tiempo (seguimiento).

En un estudio transversal se pretende dar un "corte" instantáneo a la población, y estudiar las diferentes variables de enfermedad y exposición existentes: se valora enfermedad y exposición al mismo tiempo (prevalencia).

En un estudio longitudinal se pretende "seguir" a los sujetos en el tiempo para valorar así la frecuencia de enfermedad que aparece en ellos (incidencia) desde el inicio hasta el final del estudio.

2. Estudios observacionales descriptivos

Estudiamos una enfermedad para describir sus variables epidemiológicas (de persona, lugar y tiempo) y comportamiento en una población. Variables y enfermedad se estudian a un tiempo, por lo que estos estudios no sirven para valorar la secuencia temporal entre factor de riesgo y enfermedad o efecto.



Los estudios descriptivos sólo informan sobre las características y frecuencia de la enfermedad

2.1. Estudios transversales

Estudian la relación entre una enfermedad y una serie de variables en una población determinada y en un momento puntual (o intervalo breve) de tiempo (la realización del estudio puede llevar meses o años (MIR), pero no por ello deja de ser una estimación de un concepto "puntual"). La observación de la enfermedad y de los factores de exposición es simultánea, siendo ésta su principal característica.

MIR 12 (9942): Durante los meses de octubre a diciembre de 2011 se procedió a la selección de 200 pacientes diagnosticados de EPOC a partir de los registros del programa correspondiente en el centro de salud, mediante un muestreo aleatorio sistemático. Las pacientes fueron evaluados mediante una espirometría, y respondieron a un cuestionario de calidad de vida y a otro sobre adherencia terapéutica. ¿Qué tipo de estudio epidemiológico se ha realizado?:

1. Ensayo clínico aleatorizado.
2. Estudio de cohortes.
3. Estudio de casos y controles.
4. Serie de casos.
5. Estudio transversal.*

A. VENTAJAS:

- a. También denominados estudios de prevalencia o de corte, es el tipo de estudio más adecuado para estimar la prevalencia de una enfermedad (6MIR). Gracias a esto constituyen a veces la primera fase de un estudio longitudinal, proporcionando los valores iniciales de las variables de interés.

repeMIR

Los estudios de prevalencia, corte o transversales miden la prevalencia de una enfermedad en un momento puntual o intervalo breve de tiempo. (6+)

MIR 00 (6914): ¿Un estudio en el que usted mide una característica genética a una muestra obtenida al azar, de los recién nacidos de su área sanitaria, prospectivamente durante 3 años, con el fin de determinar su frecuencia es?:

1. Un diseño transversal.*
2. Un diseño experimental en el que la muestra se aleatoriza.
3. Un estudio de cohortes.
4. Un estudio de intervención.
5. Una serie de casos.

MIR 01 (7181): Usted está interesado en conocer la prevalencia de una determinada enfermedad en una población. ¿Qué tipo de diseño deberá aplicar para realizar dicho estudio de forma óptima?:

1. Estudio de series de casos.
2. Encuesta transversal.*
3. Estudio de intervención comunitaria.
4. Revisión retrospectiva de casos comunicados.
5. Estudio prospectivo de cohorte.

MIR 06 (8479): Se llama Prevalencia a:

1. Número de casos nuevos que surgen en una población en un determinado periodo de tiempo.
2. Proporción de personas de una población que padecerán una enfermedad a lo largo de un periodo de tiempo.
3. Seguimiento de cada uno de los miembros de una población.
4. Número de casos (tanto antiguos como recientes) de una determinada enfermedad que existen en una población.*
5. Frecuencia de una enfermedad en cualquier momento a lo largo de la vida de un individuo.

MIR 09 (9241): Los estudios epidemiológicos de tipo corte transversal son los más apropiados para:

1. Realizar inferencias causales sobre la relación entre la exposición a un factor y la enfermedad.
2. Estimar la incidencia real de una enfermedad a partir de un muestreo aleatorio.

3. Estimar la prevalencia de una enfermedad crónica.*
4. Diferenciar entre factores etiológicos y factores pronósticos de la enfermedad.
5. Diferenciar entre casos incidentes y casos prevalentes de la enfermedad.
 - a) Estudio de enfermedades crónicas y/o factores de riesgo de inicio lento y larga duración (MIR).
 - b. Planificación sanitaria: identificación de las necesidades preventivas, terapéuticas y rehabilitadoras de una comunidad.
 - c. Breves y de bajo coste.
 - d. Válidos para contrastar una posible relación causa-efecto (MIR), aunque sean poco potentes.
 - e. Permiten evaluar múltiples variables (factores, enfermedades...) en un mismo estudio.

MIR 08 (9017): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** sobre los estudios transversales?:

1. Sólo tienen como finalidad estimar la prevalencia de una determinada variable.*
2. Los estudios transversales utilizan técnicas estadísticas descriptivas y analíticas.
3. A veces se utilizan para investigar la asociación de una determinada exposición y una enfermedad.
4. En los estudios transversales analíticos la medición de la exposición y la enfermedad se realiza simultáneamente.
5. Los estudios transversales descriptivos tienen como finalidad estimar la frecuencia de una variable de interés en una determinada población en un momento concreto.

B. INCONVENIENTES:

- a. Falta de secuencia temporal, al valorar al mismo tiempo enfermedad y posibles factores causales (2MIR).
- b. Escasa utilidad en el estudio de enfermedades de:
 - duración media breve (al ser puntuales en el tiempo)
 - frecuencia escasa (exigirían grandes muestras).
- c. Posibles sesgos por la supervivencia de los pacientes (que influye en la prevalencia) y por las no respuestas (si entre los sujetos que no participan las variables tienen un comportamiento diferente respecto a los sujetos que responden).

2.2. Estudios ecológicos

Tipo de estudio observacional descriptivo en el que la unidad de estudio no es el individuo, sino comunidades o agregaciones (unidad ecológica), determinadas generalmente según criterios geográficos (con fuentes estadísticas rutinarias). Se centran en la comparación de grupos más que de individuos.



Los estudios ecológicos la unidad de estudio se define por criterios geográficos, comunidades o agregaciones.

Estudio de unidad "comunitaria"

- Estudios ecológicos
- Estudios comunitarios (experimentales)
- Estudios de campo (experimentales)

A. TIPOS:

Se pueden realizar:

- a. Estudios ecológicos transversales, en los cuales se compara la frecuencia de una enfermedad y una exposición en distintas comunidades.
- b. Estudios ecológicos longitudinales (correlaciones temporales), mediante los cuales se compara la tendencia de una

comunidad en el tiempo (unos años a otros) de una enfermedad y una exposición. Ojo: No sirven para valorar secuencia temporal! Siguen midiendo factores de riesgo y enfermedad al mismo tiempo.

B. VENTAJAS E INCONVENIENTES:

- a. Estudios rápidos y de bajo coste.
- b. *No sirven para establecer relaciones causales, pero son útiles para la generación de hipótesis (MIR).*
- c. Falta de secuencia temporal (MIR).

MIR 00 (6917): Está usted leyendo un artículo en el que un investigador ha encontrado la existencia de una correlación entre el consumo anual por habitante de etanol y la tasa de mortalidad por tumores cerebrales a partir de los datos estadísticos de 35 países. La información de este estudio le sirve:

- 1. Para generar hipótesis que posteriormente debemos confirmar con estudios analíticos de base individual.*
- 2. Para confirmar la hipótesis de que el consumo de etanol produce tumores cerebrales.
- 3. Para aislar posibles factores de confusión, ya que se trata de datos agrupados.
- 4. Para evaluar con exactitud, desde un punto de vista de salud pública, el impacto que podría tener una campaña dirigida a reducir el consumo de etanol sobre la aparición de tumores cerebrales.
- 5. Para evaluar la probabilidad de que el tumor cerebral diagnosticado a un paciente pudiera ser debido al consumo de etanol.

Es un estudio ecológico (35 países). Falacia ecológica: no hay un buen control de variables a nivel individual. Se produce cuando se considera la exposición media de una población igual a la exposición que cada individuo de esa población tiene, lo cual no es cierto.

MIR 04 (7953): Un estudio publicado establece una asociación entre la "renta per cápita" de diferentes países y la incidencia de accidentes de tráfico. ¿De qué tipo de diseño de estudio se trata?:

- 1. Estudio de casos y controles anidado.
- 2. Estudio transversal.
- 3. Estudio de cohortes.
- 4. Estudio de casos y controles.
- 5. Estudio ecológico.*

MIR 06 (8474): ¿Cuál de las siguientes es una característica de los estudios ecológicos?:

- 1. La información se recoge de cada individuo.
- 2. Utilizan datos secundarios.*
- 3. Es el diseño más adecuado para realizar inferencias causales.
- 4. Son los adecuados después de haber realizado estudios de base individual.
- 5. Son caros y lentos de realizar.

\$ (Datos secundarios: datos que no se han recogido expresamente para los propósitos del estudio)

MIR 10 (9475): Para analizar la posible relación entre la contaminación ambiental y un tipo de alergia se han medido los niveles medios de contaminación y la tasa de incidencia de dicha alergia en el último año en 250 ciudades europeas. Se encontró una correlación positiva entre los niveles medios de contaminación y la tasa de incidencia de la alergia estudiada. El diseño de este estudio se corresponde con:

- 1. Estudio transversal o de corte.
- 2. Estudio de cohortes.
- 3. Estudio de casos y controles anidado.
- 4. Estudio experimental.
- 5. Estudio ecológico.*

2.3. Series de casos

Las series de casos clínicos son conjuntos de observaciones realizadas a lo largo de un tiempo en un grupo de pacientes -o en uno solo-, por lo que suelen ser estudios longitudinales.



© Curso Intensivo MIR Asturias

Las series de casos pueden proporcionar los primeros datos sobre enfermedades raras, valorando las manifestaciones clínicas de sujetos afectados

A menudo ofrecen los primeros datos sobre una enfermedad, manifestaciones poco conocidas de un proceso, o bien describen nuevos efectos secundarios de acciones terapéuticas. Las observaciones pueden conducir también a la formulación de hipótesis etiológicas, aunque no utilizan grupos control y cualquier factor de riesgo puede ser un hallazgo casual.

Transversales	Estudios transversales o de prevalencia. Estudios ecológicos transversales.
Longitudinales	Estudios ecológicos longitudinales (correlaciones temporales geográficas). Series de casos.

2.4. Estudios de epidemiología ambiental

Caracterizan la frecuencia de una enfermedad en el espacio y el tiempo como primer paso para identificar algún factor ambiental causante de enfermedad.

A. ESTUDIOS DE TENDENCIA TEMPORAL

Analizan la frecuencia con que aparecen los casos de la enfermedad a estudio, por unidad de tiempo (días, meses, años). De este modo se estudia la tendencia temporal, y la existencia de conglomerados o cambios cíclicos.

B. ESTUDIOS GEOGRÁFICOS O DE MAPEO

Estudian la frecuencia de aparición de una enfermedad en cada área geográfica. Las áreas se suelen definir por un criterio administrativo (provincias, regiones), por lo que la población puede ser muy heterogénea y en áreas con poca población puede haber tasas extremas debidas al azar. Por ello es conveniente estudiar estimaciones ajustadas en lugar de crudas.

MIR 05 (8215): Tenemos interés en estudiar la relación que pueda existir entre la utilización de determinado medicamento antiasmático y las muertes por asma. Para ello, disponemos de los datos de los últimos 10 años de la mortalidad por asma en determinada Área de Salud, y del consumo de este medicamento en el mismo ámbito. Con estos datos, ¿qué tipo de diseño de estudio podría realizarse?:

- 1. Estudio de cohorte retrospectivo.
- 2. Estudio de caso-control anidado.
- 3. Estudio cuasi-experimental.
- 4. Estudio de tendencias temporales.*
- 5. Ensayo de campo.

MIR 12 (9947): En 2005, Goosens et al publicaron un estudio en el que observaron una buena correlación entre el uso poblacional de antibióticos y la tasa de resistencia a antimicrobianos. En dicho estudio la unidad de análisis fue cada uno de los 26 países europeos que participaron, ¿a qué tipo de diseño correspondería este estudio?:

- 1. Estudio sociológico.
- 2. Estudio de intervención comunitaria.
- 3. Estudio de cohorte de base poblacional.
- 4. Estudio ecológico.*
- 5. Estudio transversal.

3. Estudios observacionales analíticos

3.1. Estudios de cohortes

A. DEFINICIÓN:

Los estudios de cohortes se desarrollan a partir de sujetos sanos, definiendo los grupos de estudio según la exposición o no exposición a un factor determinado. Se sigue longitudinalmente durante un determinado tiempo a los sujetos a estudio, con el fin de conocer la frecuencia con que la enfermedad aparece en cada uno de los grupos (incidencia) (3MIR).

MIR 10 (9473): Se diseña un estudio para evaluar el efecto sobre la salud de la exposición a los teléfonos móviles en el que durante 10 años se sigue a una población inicialmente sana. ¿Qué tipo de diseño tiene este estudio?:

1. Estudio de casos y controles.
2. Estudio de cohortes.*
3. Estudio transversal.
4. Serie de casos.
5. Ensayo controlado.

MIR 01 (7178): Si identificamos en la práctica habitual dos grupos de sujetos, uno expuesto a un fármaco o agente etiológico (por ejemplo, usuarias de contraceptivos orales) y otro no expuesto a este agente (por ejemplo, mujeres que utilizan otros métodos de contracepción) y los seguimos a intervalos regulares de tiempo para comparar la incidencia de tromboembolismo venoso entre uno y otro grupo, estamos planteando un:

1. Estudio de cohortes.*
2. Ensayo clínico secuencial.
3. Estudio caso-control.
4. Ensayo clínico pragmático.
5. Estudio ecológico.

MIR 03 (7696): Identificamos en la práctica clínica habitual una población definida de pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a un tratamiento con metotrexate, y que según criterio clínico reciben tratamiento o bien con etanercept o bien con infliximab. Seguimos la evolución de la respuesta clínica de la enfermedad a largo plazo con el objetivo de realizar una comparación entre ambos grupos. En este caso estamos planteando un:

1. Estudio de cohortes.*
2. Estudio coste-efectividad.
3. Estudio caso-control.
4. Ensayo clínico pragmático o naturalístico.
5. Estudio ecológico.

MIR 04 (7954): ¿A qué tipo de estudio corresponde el estudio de Framingham, que empezó en 1949 para identificar factores de riesgo de enfermedad coronaria, en el que de entre 10.000 personas que vivían en Framingham de edades comprendidas entre los 30 y los 59 años, se seleccionó una muestra representativa de ambos sexos, reexaminándose cada dos años en busca de señales de enfermedad coronaria?:

1. Ensayo clínico
2. Estudio de cohortes.*
3. Estudio de prevalencia.
4. Estudio de casos y controles.
5. Estudio cuasi-experimental.

MIR 05 (8219): Un estudio en el que se seleccionan sujetos libres de enfermedad que son clasificados según el nivel de exposición a posibles factores de riesgo y son seguidos para observar la incidencia de enfermedad a lo largo del tiempo es un:

1. Estudio de casos y controles.
2. Ensayo clínico.
3. Estudio de una serie de casos.
4. Estudio transversal.
5. Estudio de cohortes.*

MIR 07 (8738): Respecto a los estudios epidemiológicos de cohorte es cierto que:

1. Se utiliza la Odds Ratio como medida fundamental de asociación.
2. Se denominan también estudios de prevalencia.
3. El grupo de comparación se constituye con los sujetos no expuestos al factor de riesgo en estudio.*
4. Estudian las características de una muestra de sujetos en un momento dado, en el que se recogen todos los datos.
5. Si existen pérdidas en el seguimiento de los sujetos, el estudio no puede analizarse.

MIR 09 (9244): Señale la respuesta **INCORRECTA** respecto a los estudios de cohortes:

1. Pueden ser prospectivos o retrospectivos.
2. Son estudios observacionales y descriptivos.*
3. Permiten establecer con claridad la secuencia temporal de los eventos de interés.
4. Permiten medir la incidencia de enfermedad.
5. Pueden medir los efectos de exposiciones infrecuentes en la población.

¡Los estudios de cohortes son estudios observacionales analíticos!

MIR 12 (9943): Un grupo de 1000 pacientes diagnosticados de Síndrome del Aceite Tóxico (SAT) fueron seguidos desde 1981 hasta 1995 junto con un número similar de vecinos sin dicho diagnóstico. Entre los pacientes con SAT se observó en 1995 un 20% con signos de neuropatía periférica frente a un 2% en los vecinos. Según el diseño descrito ¿de qué tipo de estudio se trata?:

1. Estudio transversal.
2. Estudio de cohortes.*
3. Estudio de casos y controles.
4. Estudio cuasiesperimental.
5. Ensayo clínico controlado.

¡Ojo! Síndrome de Aceite Tóxico es en realidad la exposición a un factor de riesgo (el aceite tóxico) y no la enfermedad.

La propiedad definitoria de los estudios de cohortes es la clasificación según la exposición a la enfermedad (MIR). Permite calcular la incidencia de la enfermedad en el grupo de expuestos (I_e) y en el grupo de no expuestos (I_o) (2MIR). La asignación de los individuos a los grupos (expuestos y no expuestos) no es aleatoria (MIR); la realidad no es manipulada por el investigador como veremos en los estudios experimentales.

La recogida de las variables (incidencia) se puede producir en tiempos distintos para cada individuo, promediando posteriormente los casos nuevos por intervalos de seguimiento.

MIR 10 (9473): Se diseña un estudio para evaluar el efecto sobre la salud de la exposición a los teléfonos móviles en el que durante 10 años se sigue a una población inicialmente sana. ¿Qué tipo de diseño tiene este estudio?:

1. Estudio de casos y controles.
2. Estudio de cohortes.*
3. Estudio transversal.
4. Serie de casos.
5. Ensayo controlado.

MIR 11 (9708): Se ha realizado un estudio epidemiológico con el objetivo de dilucidar si existe asociación entre la administración de una nueva vacuna antigripal y la aparición de síndrome de Guillain-Barré. Para ello se recogieron los datos de todos los sujetos vacunados en determinada área geográfica y mediante la conexión de estos datos con los de nuevos diagnósticos de Síndrome de Guillain-Barré registrados en los hospitales de ese mismo área, se comparó la incidencia de Síndrome de Guillain-Barre en sujetos expuestos y en no expuestos a la vacuna en una ventana temporal definida. ¿A qué tipo de diseño corresponde este estudio?:

1. Estudio de cohortes.*
2. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.
3. Estudio de casos y controles de campo.
4. Estudio de corte transversal.
5. Estudio descriptivo.



© Casa ilustrado MIR Amara

MIR 01 (7177): ¿Cuál de las siguientes **NO** es una característica de los estudios de cohorte?

1. Permiten calcular directamente la incidencia de la enfermedad.
2. Pueden evaluar el efecto de un factor de riesgo sobre varias enfermedades.
3. En los estudios prospectivos la recogida de datos puede durar mucho tiempo.
4. Son especialmente eficientes en enfermedades raras.*
5. Evitan el sesgo de memoria que puede ocurrir en los estudios de casos y controles.

MIR 06 (8476): Una ventaja de los estudios de cohortes es que:

1. Pueden evaluar la relación entre la exposición en estudio y muchas enfermedades.*
2. Son baratos, debido a que no se requieren prácticamente recursos para seguir en el tiempo a las personas incluidas en el estudio.
3. Los resultados del estudio están disponibles en un corto periodo de tiempo.
4. Se pueden utilizar, y de hecho se suelen utilizar, para el estudio de enfermedades raras.
5. Tienen mejor validez interna que los ensayos clínicos.

MIR 12 (9950): Respecto a los estudios de cohortes es cierto que:

1. Los sujetos son seleccionados en virtud de padecer o no la enfermedad sometida a estudio.
2. El análisis de los datos consiste en determinar si la proporción de expuestos en el grupo de pacientes con la enfermedad difiere de la de los controles.
3. Se obtiene la prevalencia como medida de la frecuencia de la enfermedad.
4. El azar decide la distribución de la exposición en los sujetos del estudio.
5. Pueden ser retrospectivos.*

B. TIPOS:

Esto no se debe confundir con el posicionamiento del observador respecto a los hechos. En este sentido, según el momento del inicio del estudio (O) respecto del factor de riesgo (FR) y la enfermedad (E), los estudios de cohortes pueden ser:

A. RETROSPECTIVO (HISTÓRICO): FR ⇒ E ⇒ O

Las variables del estudio se recogen retrospectivamente, es decir, el observador define a los grupos de sujetos según una exposición en el pasado (habitualmente, a partir de historias clínicas). Son estudios problemáticos por la frecuente falta de información sobre la exposición o la escasa fiabilidad de los registros.

B. AMBISPECTIVO: FR ⇒ O ⇒ E

El investigador recoge información sobre una exposición en el pasado, pero la reconstruye hasta el momento presente y continúa con un seguimiento de los sujetos.

C. PROSPECTIVO: O ⇒ FR ⇒ E

Es el estudio de cohortes por excelencia. Se sigue en el tiempo (de presente a futuro) a dos cohortes (grupos) similares en todo salvo en su exposición al factor (cohorte expuesta y no expuesta), y se valora la incidencia o frecuencia de la enfermedad a estudio.

MIR 09 (9239): En 1962 unos investigadores de la Universidad de Harvard identificaron a 16.936 graduados de dicha universidad a los que se les solicitó la cumplimentación de un cuestionario sobre la actividad física y otros factores de riesgo cardiovasculares, también recogieron datos a partir de los registros de la universidad. 10 años más tarde se envió un cuestionario de seguimiento sobre la arteriopatía coronaria y se recogieron datos sobre esta enfermedad a partir de los registros de defunción. ¿Cuál es el tipo de diseño de estudio empleado?

1. Estudio Transversal o de prevalencia.
2. Estudio de cohortes.*
3. Estudio de casos y controles.
4. Ensayo clínico.
5. Estudio ecológico.

Estudio de cohortes



Pasos para la realización de un estudio de cohortes prospectivo.

C. MEDIDAS:

Los estudios de cohortes nos permiten realizar una serie de determinaciones:

A. RIESGO RELATIVO (RR) (MIR):

Es una medida de la fuerza de asociación entre el factor y la enfermedad (3MIR).

repeMIR

RIESGO RELATIVO (RR) es la razón de la incidencia de la enfermedad en los sujetos expuestos (I_e), respecto de los no expuestos (I_o). Es una fuerza de asociación entre el factor y la enfermedad. (5+)

MIR 02 (7441): En un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes con fibrilación auricular crónica en la práctica clínica habitual, se ha documentado un riesgo relativo de padecer una hemorragia intracranial por anticoagulantes orales (en comparación con antiagregantes plaquetarios) de 3 (intervalos de confianza del 95% 1,5-6). ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

1. El diseño corresponde a un estudio de casos y controles.
2. Los intervalos de confianza del riesgo relativo estimado confirman que las diferencias no alcanzan la significación estadística.
3. El riesgo relativo estimado significa que la incidencia de hemorragia intracranial es un 3% superior en el grupo tratado con anticoagulantes.
4. El riesgo relativo estimado significa que existe una alta proporción (superior al 3%) de pacientes tratados con anticoagulantes orales que presentaron hemorragia intracranial.
5. El riesgo relativo estimado significa que la incidencia de hemorragia intracranial entre los pacientes tratados con anticoagulantes orales ha sido tres veces superior a la de los tratados con antiagregantes plaquetarios.*

Se calcula como la razón de la incidencia de la enfermedad en los sujetos expuestos (I_e), respecto de los no expuestos (I_o) (MIR).

Así en	Enfermos	Sanos	Suma
Expuestos	a	c	a + c
No expuestos	b	d	b + d
Suma	a + b	c + d	a+b+c+d (total)

el riesgo relativo será:

$$RR = \frac{I_e}{I_o} \quad (2MIR)$$

donde $I_e = a/(a+c)$ y $I_o = b/(b+d)$. [Valores que puede tomar: desde cero hasta infinito; no hay negativos]

La razón de estas incidencias es una medida de la probabilidad de que la enfermedad se desarrolle más en sujetos expuestos al factor que en los no expuestos (MIR).

INTERPRETACIÓN

- RR=1.
- Si el valor de este cociente (RR) es próximo a la unidad, se asume que el factor y la enfermedad a estudio no tienen relación entre sí.
- RR < 1 (hasta cero).
- Si el valor del riesgo relativo es menor que 1, se considera factor protector de la enfermedad, tanto más cuanto más se aproxime el RR a cero (ej: 0.20). Lo que indicaría que es menos frecuente la enfermedad en los sujetos expuestos a dicho factor (MIR). Es lo que se pretende en un programa de vacunación.
- RR > 1.
- Si el valor del riesgo relativo es mayor que 1, será considerado factor de riesgo de la enfermedad, con tanta mayor fuerza cuanto mayor sea el RR, pudiendo interpretarse, si el estudio está realizado sin sesgos, que es probable que exista una asociación causal. [CRITERIO DE CAUSALIDAD]
- RR=4 indicaría que la enfermedad es 4 veces más frecuente en expuestos que en no expuestos.

MIR 03 (7703): Ha realizado usted un estudio en el que ha seguido durante 2 años 1000 pacientes que han consumido AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) y 2000 controles. En los consumidores de AINEs ha encontrado 50 pacientes con hemorragia digestiva alta, mientras que en los controles únicamente 10. Asumiendo que estas diferencias no se deben a sesgos ni a factores de confusión, ¿podría indicar cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

1. El riesgo relativo de presentar hemorragia digestiva por el consumo de AINEs es 5 y el riesgo atribuible en los expuestos 0,90.
2. El riesgo relativo de presentar hemorragia digestiva por el consumo de AINEs es 10 y el riesgo atribuible en los expuestos 0,045.*
3. El riesgo relativo de presentar hemorragia digestiva por el consumo de AINEs es 10 y el riesgo atribuible en los expuestos 0,90.
4. El riesgo relativo de presentar hemorragia digestiva por el consumo de AINEs es 15 y el riesgo atribuible en los expuestos 0,045.
5. El riesgo relativo de presentar hemorragia digestiva por el consumo de AINEs es 5 y el riesgo atribuible en los expuestos 0,045.

MIR 05 (8217): Respecto al análisis de los resultados de un estudio epidemiológico de cohorte mediante el riesgo relativo es cierto que:

1. Se calcula dividiendo la incidencia de enfermedad en lo no expuestos entre la incidencia de la enfermedad en los expuestos.
2. Carece de unidades.*
3. Es una medida del efecto absoluto del factor de riesgo que produce la enfermedad.
4. En los estudios de cohorte tiene el mismo valor que el "odds ratio".
5. Su límite inferior es 1.

MIR 12 (9945): En un estudio prospectivo en que compara un nuevo antiagregante (grupo experimental) frente al tratamiento habitual con ácido acetilsalicílico (grupo control) se han obtenido los siguientes resultados en la prevención de infartos de miocardio (IAM) a los 2 años de tratamiento: nuevo tratamiento, 25 IAM sobre 500 pacientes; tratamiento habitual, 50 IAM sobre 500 pacientes. ¿Cuál es el riesgo relativo de padecer un IAM con el nuevo tratamiento respecto al tratamiento habitual?:

1. 0.75.
2. 0.5.*
3. 60%.
4. 5%.
5. 2.

El riesgo relativo de infarto con el nuevo fármaco respecto al antiguo se calcula dividiendo la incidencia en expuestos (al nuevo fármaco, es decir 25/500), entre la incidencia en no expuestos (al antiguo fármaco, o sea expuestos al antiguo, es decir 50/500). Es decir, 0,5.

B. DIFERENCIA DE INCIDENCIAS (I_e-I_o) O RIESGO ATRIBUIBLE EN LOS EXPUESTOS (RA) (MIR):

Incidencia en los expuestos menos incidencia en no expuestos (MIR).

ATENCIÓN

¡¡OJO!! Este año lo han preguntado con el nombre de Reducción Absoluta del Riesgo (RAR), y también se llama Diferencia de Riesgo.

MIR 10 (9480): En un ensayo clínico que compara un nuevo antiagregante frente al tratamiento habitual con ácido acetil salicílico en la prevención de infarto de miocardio (IAM) tras 2 años de tratamiento, se han obtenido los siguientes resultados: Nuevo tratamiento: 25 IAM sobre 500 pacientes. Tratamiento habitual: 50 IAM sobre 500 pacientes. ¿Cuál es la reducción absoluta de riesgo (RAR) que se consigue con el nuevo antiagregante?:

1. 50%.
2. 25%.
3. 10%.
4. 100%.
5. 5%.*

Se interpreta como el exceso de riesgo que está asociado a la exposición y que podría evitarse si ésta se eliminara. Es decir, es traducible por una disminución de enfermedad en los expuestos si se evitara la exposición y refleja por tanto el beneficio potencial (traducible en términos económicos) de un programa de prevención primaria que evitase la exposición (MIR).

Es una medida del impacto del factor (MIR).

MIR 00 Familia (6708): La diferencia de incidencia entre expuestos y no expuestos a un determinado factor es una medida de:

1. De frecuencia del factor.
2. De riesgo asociado a dicho factor.
3. De incidencia del factor.
4. De impacto del factor.*
5. De sensibilidad del factor.

En este sentido, el RA mide el número de casos de enfermedad ahorrados en relación al número de exposiciones evitadas. Por ejemplo: si el tabaco tiene un RA en expuestos de 200/100.000 para cáncer de pulmón, significa que de cada 1000 fumadores se producen 2 muertes por cáncer de pulmón (potencialmente prevenibles).



El riesgo atribuible expresa el número de casos de enfermedad ahorrados, si se evitara la exposición al factor.

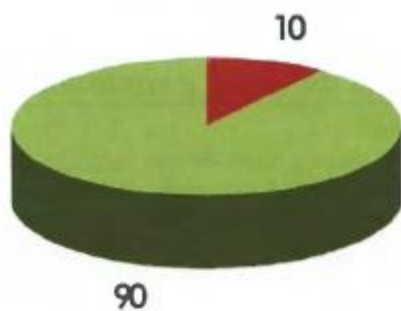
El RA no depende directamente del RR. Un RR elevado puede acompañarse de un RA bajo, y viceversa.

Existe un riesgo atribuible poblacional que se refiere a la incidencia de la enfermedad que es atribuible al factor en la población (no sólo en los expuestos); y se calcula como $I_p - I_o$, siendo I_p la incidencia de la enfermedad en la población e I_o la incidencia en no expuestos.

C. FRACCIÓN ATRIBUIBLE O FRACCIÓN ETIOLÓGICA DE LOS EXPUESTOS:

Expresa la proporción de la enfermedad entre los expuestos que puede ser atribuible a la exposición (existen casos de enfermedad en no expuestos). Se puede interpretar como una medida de grado de causalidad a cargo de la exposición. Se calcula como sigue:

$$FE_e = \frac{I_e - I_o}{I_e} \text{ ó } \frac{RA}{I_e} \text{ ó } \frac{RR - 1}{RR}$$



La fracción atribuible expresa la proporción de causalidad a cargo de la exposición.

Generalmente, una exposición a un determinado factor sólo será responsable de una parte de la incidencia de la enfermedad en el grupo expuesto, dada la etiología multifactorial de la mayor parte de las enfermedades. La fracción atribuible es una medida de la proporción del riesgo de enfermar que se evitaría en los sujetos expuestos cuando se les suprime la exposición. Mide el beneficio potencial de un programa preventivo que evitase la exposición (MIR), expresado en forma de disminución de riesgo de enfermar. Ej: si la FE_e del tabaco es de 90% para el cáncer de pulmón, significa que el 90% de los cánceres de pulmón se deben al tabaco, representando éste el beneficio potencial de un programa preventivo.

MIR 02 (7446): En un estudio, la agranulocitosis se producía en la población general no consumidora de un medicamento en 2 de cada 100.000 habitantes y año, y entre los consumidores de ese fármaco en 40 de cada 100.000 expuestos y año. El riesgo relativo de este fármaco es por lo tanto de 20, con una diferencia de riesgo (riesgo atribuible) de 38 por 100.000 habitantes y año, y un exceso de riesgo (proporción de riesgo atribuible) de 95%. Indique cuál es la frase correcta:

1. La tasa de enfermedad que es causada por el fármaco es pequeña, sólo 40 de cada 100.000 expuestos y año.
2. La enfermedad se produce dos veces más en los pacientes tratados que en los no tratados.
3. Retirar el fármaco del mercado evitaría el 95% de los casos de la enfermedad.*
4. El impacto del medicamento sobre la salud de la población es importante porque el riesgo relativo es de 20.
5. La asociación del fármaco con la enfermedad no es fuerte porque sólo 38 de cada 100.000 habitantes padecen la enfermedad por causa del medicamento al año.

Medidas de beneficio potencial de un programa de salud: diferencia de incidencias o riesgo atribuible y fracción atribuible o fracción etiológica de los expuestos.

Análogamente existe una fracción etiológica poblacional que se traduce en la proporción de la enfermedad atribuible al factor de riesgo en la población, calculándose como $I_p - I_o / I_p$, siendo I_p la incidencia de la enfermedad en la población e I_o la incidencia en no expuestos.

D. VENTAJAS:

- a. Son los más adecuados para estudiar el mecanismo de producción de la enfermedad. Al iniciarse el estudio a partir de la exposición, con exclusión inicial de sujetos que presenten la enfermedad, permiten establecer una adecuada secuencia temporal (de exposición a efecto).
- b. Estudia relaciones dosis-efecto. [3 Criterios de causalidad: a) plausibilidad biológica, b) secuencia temporal y c) efecto dosis-respuesta]
- c. Baja probabilidad de sesgos (salvo el de seguimiento); evitan el sesgo de memoria que puede ocurrir en los estudios de casos y controles (MIR). Los estudios de cohortes prospectivos no tienen riesgos de sesgos de observación (ya que no se conoce quién desarrollará la enfermedad cuando se inicia el estudio).
- d. Permiten calcular directamente la incidencia de la enfermedad (MIR).
- e. Idóneos para el estudio de causas de enfermedades rápidamente fatales, dado que evitan el sesgo de supervivencia (problemático en estudios de casos y controles: falacia de Neymann).
- f. Permiten estudiar varios efectos (enfermedades) de una sola exposición (2MIR).
- g. Valora efectos de exposiciones raras (partimos de la exposición; los reunimos previamente).

E. INCONVENIENTES:

- a. Gran tamaño muestral -mayor a menor incidencia de la enfermedad- siendo inservibles para el estudio de enfermedades raras (MIR) y enfermedades de larga inducción (los estudios de cohortes retrospectivos podrían servir en estos casos).
- b. Coste elevado y tiempo de ejecución largo (MIR), al requerir seguimiento de los individuos (en los estudios prospectivos la recogida de datos puede durar mucho tiempo (MIR)).
- c. Dificil reproducibilidad del estudio (repetirlo por otro investigador).
- d. El mayor problema es la pérdida de individuos durante el seguimiento (MIR) (sesgo de seguimiento).

En general los...	Son...
Estudios prospectivos (de cohortes)	Más costosos, más largos, pero con mejor calidad de variables y mayor potencia en conclusiones
Estudios retrospectivos (de cohortes y casos y controles)	Más baratos, más breves, pero con mayor riesgo de sesgos y menor potencia en conclusiones

MIR 00 (6688): Con respecto a la comparación de mortalidad entre distintas poblaciones, es **FALSO** que:

1. La Razón de mortalidad proporcional estandarizada es útil cuando no se conoce la población expuesta.
2. Un valor de RME (razón de mortalidad estandarizada) igual a 1 significa que la frecuencia de la enfermedad es igual en la población a estudio y en la población de referencia.
3. La razón de mortalidad proporcional permite comparar el riesgo de una determinada causa respecto del total de causas.*
4. Cuando las tasas de una determinada enfermedad en las dos poblaciones que comparamos son iguales se puede estimar el riesgo relativo (RR) en un estudio de mortalidad proporcional.
5. La razón de mortalidad estandarizada (RME) es un caso particular de medida de asociación utilizada para ajustar a la población de expuestos.

En un estudio de mortalidad proporcional, que incluye sólo sujetos muertos, se comparan las proporciones de muertos expuestos (con una o más causas específicas de mortalidad) con las de muertos no expuestos; por lo que no compara el riesgo de una causa entre el total de causas, sino únicamente esa causa a estudio en expuestos y no expuestos.

MIR 01 (7177): ¿Cuál de las siguientes **NO** es una característica de los estudios de cohorte?

1. Permiten calcular directamente la incidencia de la enfermedad.
2. Pueden evaluar el efecto de un factor de riesgo sobre varias enfermedades.
3. En los estudios prospectivos la recogida de datos puede durar mucho tiempo.
4. Son especialmente eficientes en enfermedades raras.*
5. Evitan el sesgo de memoria que puede ocurrir en los estudios de casos y controles.

MIR 02 (7439): Se ha realizado un estudio para comprobar si un fármaco tiene riesgo de producir agranulocitosis. Se han incluido 200 pacientes con agranulocitosis de los cuales 25 habían consumido ese fármaco en los 3 meses previos al episodio, y 1000 controles de características similares pero sin agranulocitosis, de los cuales 50 habían consumido ese fármaco en los 3 meses previos al día de inclusión en el estudio. Indique de que tipo de estudio se trata y si la utilización del fármaco se asocia a la aparición de agranulocitos:

1. Es un estudio de cohortes y el fármaco se asocia a la aparición de agranulocitosis (riesgo relativo de 2,5).
2. Es un estudio de casos y controles y el fármaco disminuye la incidencia de agranulocitosis a la mitad (odds ratio de 0,5).
3. Es un ensayo clínico de fase III en el que el fármaco aumenta 2,5 veces el riesgo de agranulocitosis.
4. Es un estudio de casos y controles y el fármaco se asocia a la aparición de agranulocitosis (odds ratio de 2,7).*
5. Es un estudio de cohortes y el fármaco se asocia a la aparición de agranulocitosis (odds ratio de 2,5).

Odds ratio: $(25 \times 950) / (50 \times 175) = 2,714$.

MIR 07 (8742): Los resultados de los distintos estudios observacionales (cohortes, casos y controles) llevados a cabo sobre el riesgo de infarto agudo de miocardio asociado a medicamentos han sido:

- fármaco A: OR (IC95%): 4,0 (2,5-7,2)
- fármaco B: RR (IC95%): 2,1 (0,85-3,9)
- fármaco C: RR (IC95%): 0,7 (0,4-0,85)
- fármaco D: OR (IC95%): 3,0 (2,2-9,1)

Si asumimos que A, B, C y D tienen la misma eficacia, similar seguridad respecto al resto de reacciones adversas y similares costes. ¿Cuál sería el tratamiento de elección?:

1. Fármaco B,
2. Fármaco C.*
3. Fármaco A.
4. Fármaco D.
5. No puede establecerse pues dependería de la frecuencia absoluta de la enfermedad (IAM).

El fármaco C es el que demuestra un riesgo menor de IAM (0,7 respecto a placebo).

MIR 08 (9005): ¿Cuál de las siguientes es una ventaja de los estudios de cohortes?:

1. Son adecuados para estudiar enfermedades con largo periodo de inducción.
2. Son generalmente menos costosos en tiempo y dinero que los estudios de caso y controles.
3. Son útiles para medir los efectos de exposiciones infrecuentes en la población.*
4. Son muy adecuados para estudiar las causas de enfermedades infrecuentes.
5. La aleatorización de la exposición.

MIR 08 (9013): Deseamos investigar la hipótesis de que los fármacos antirretrovirales que se administran durante el embarazo para prevenir la transmisión vertical del HIV pueden afectar negativamente el aprendizaje en los niños expuestos in-utero a estos fármacos, independientemente de que estos niños resulten o no infectados por el HIV. De entre los siguientes diseños de estudios, ¿cuál es el más adecuado?:

1. Un ensayo clínico, que compare la prevalencia de retraso psicomotor en recién nacidos cuyas madres recibieron tratamiento antirretroviral en el embarazo, y en recién nacidos cuyas madres recibieron placebo.
2. Un estudio de cohortes, que compare la incidencia de retraso psicomotor en dos grupos de niños: uno de ellos infectado por el HIV y el otro grupo no infectado.
3. Un estudio de cohortes, que compare la prevalencia de retraso psicomotor en niños infectados por el VID entre aquellos que fueron expuestos in-utero a antirretrovirales y los que no lo fueron.
4. Un estudio de cohortes, que mida la incidencia de retraso psicomotor en niños no infectados por el VIH, hijos de madres seropositivas, y estudie su asociación con la exposición in-utero a antirretrovirales.*
5. Un estudio de casos y controles, en el que se seleccionan como casos niños con retraso psicomotor y como controles niños no expuestos in-utero a antirretrovirales.

No es ético realizar un ensayo clínico donde demos placebo (en lugar de antirretroviral) a las madres VIH positivo (opción 1 falsa).

MIR 13 (10195) (196): En un estudio de cohortes el número de casos nuevos de enfermedad por persona y por unidad de tiempo es:

1. La incidencia anual.
2. La incidencia o probabilidad acumulada.
3. La tasa de prevalencia.
4. La densidad o tasa de incidencia.*
5. El riesgo relativo de desarrollar la enfermedad.

3.2. Estudios de casos y controles

A. DEFINICIÓN:

Los estudios de casos y controles son otro tipo de estudios observacionales analíticos. A diferencia de los estudios de cohortes donde se parte de la exposición y se realiza un seguimiento en el tiempo, en los estudios de casos y controles se selecciona un grupo de individuos que tienen una enfermedad determinada (casos) y otro grupo de sujetos libres de enfermedad (controles) y se investiga la previa exposición al factor estudiado (3MIR). Es necesario diagnosticar previamente al sujeto de "enfermo" o "no enfermo", y para ello se requiere el uso de pruebas diagnósticas, momento en el que se puede cometer un sesgo de selección (no de seguimiento) por uso inapropiado de pruebas diagnósticas —como hemos visto en el capítulo 3.



MIR 01 (7175): Si identificamos en la práctica clínica habitual pacientes con agranulocitosis y comparamos su exposición a fármacos con la de un grupo de individuos de características similares pero que no padecen la enfermedad, estamos planteando un:

1. Estudio de cohortes.
2. Ensayo clínico secuencial.
3. Estudio caso-control.*
4. Ensayo clínico-pragmático.
5. Estudio transversal.

MIR 03 (7699): Señale la respuesta correcta. Un estudio en el que se seleccionan dos grupos de sujetos, uno formado por enfermos y el otro por personas libres de la enfermedad de interés, en el que se compara la exposición a posibles factores de riesgo en el pasado es un:

1. Estudio retrospectivo de doble cohorte.
2. Ensayo de campo.
3. Estudio retrospectivo de una serie de casos.
4. Estudio transversal.
5. Estudio de casos y controles.*

MIR 03 (7704): Queremos investigar la relación entre hemorragia digestiva e ingesta de medicamentos mediante un estudio epidemiológico de tipo caso-control. En cuanto a la metodología, ¿cuál sería la respuesta correcta?:

1. Definiremos los casos como los pacientes que presentan hemorragia digestiva atribuida a medicamentos.
2. Definiremos los controles como pacientes que presentan hemorragia digestiva no atribuida a medicamentos.
3. La estimación del riesgo de hemorragia producida por los medicamentos será una razón de incidencias.
4. Es fundamental la realización de una anamnesis farmacológica idéntica en los casos y en los controles.*
5. La asignación de los pacientes a los dos grupos se realiza por aleatorización.

MIR 04 (7952): Para tratar de establecer una relación causal entre el consumo de benzodiazepinas durante el embarazo y el riesgo de fisura palatina en el recién nacido se seleccionaron madres de recién nacidos con fisura palatina y se compararon con madres de recién nacidos sanos en cuanto a los antecedentes de toma de benzodiazepinas. ¿Cuál es el tipo de diseño de estudio empleado?:

1. Casos y controles.*
2. Estudio de cohortes.
3. Ensayo clínico aleatorizado.
4. Estudio ecológico.
5. Ensayo clínico cruzado.

MIR 05 (8216): Se cree que un neuroléptico produce hiperprolactinemia. Para averiguarlo, se diseña un estudio en el que se recogen pacientes diagnosticados con hiperprolactinemia y se aparean con pacientes de su misma edad y sexo, diagnosticados de EPOC, enfermedad cardiovascular y fracturas traumáticas, recogiendo de su historia clínica si han consumido o no el fármaco. Estamos ante un estudio con un diseño ¿de qué tipo?:

1. Cohortes con grupo control.
2. Casos y controles.*
3. Cohorte retrospectivo.
4. Ensayo clínico.
5. Casos y controles anidados.

MIR 07 (8739): ¿Cuál de los siguientes estudios se corresponde con el diseño de un estudio de casos y controles?:

1. Seleccionamos un grupo de pacientes diagnosticados de agranulocitosis y un grupo control de pacientes del mismo hospital con otras enfermedades hematológicas. Comparamos a los dos años en ambos grupos la proporción de pacientes que sobreviven.
2. Seleccionamos un hospital en el que han ocurrido una serie de casos de legionelosis y como control, otro hospital sin ningún caso. Comparamos la temperatura del agua en los depósitos de agua caliente de cada hospital.
3. Seleccionamos un grupo de diabéticos e hipertensos en tratamiento con enalapril y otro grupo con las mismas enfermedades en tratamiento con diuréticos. Comparamos en ambos grupos los valores de proteinuria después de 6 meses de tratamiento.
4. Seleccionamos una muestra de sujetos que han tenido un resultado positivo en un control de alcoholemia mientras conducían. Calculamos en este grupo la prevalencia de cardiopatía isquémica sintomática.
5. Seleccionamos un grupo de pacientes diagnosticados de infarto agudo de miocardio y un grupo seleccionado de forma aleatoria procedente de la misma colectividad, sin infarto. Comparamos en ambos grupos la proporción de pacientes previamente expuestos a determinado antiinflamatorio no esteroideo.*

MIR 08 (8998): Para tratar de establecer una relación causal entre el asma y el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) se seleccionaron pacientes con ENI y se compararon con otro grupo de pacientes sin ENI, en cuanto a sus antecedentes de asma. ¿Cuál es el tipo de diseño de estudio empleado?:

1. Estudio de cohortes.
2. Ensayo clínico aleatorizado.
3. Estudio ecológico.
4. Casos y controles.*
5. Ensayo clínico cruzado.

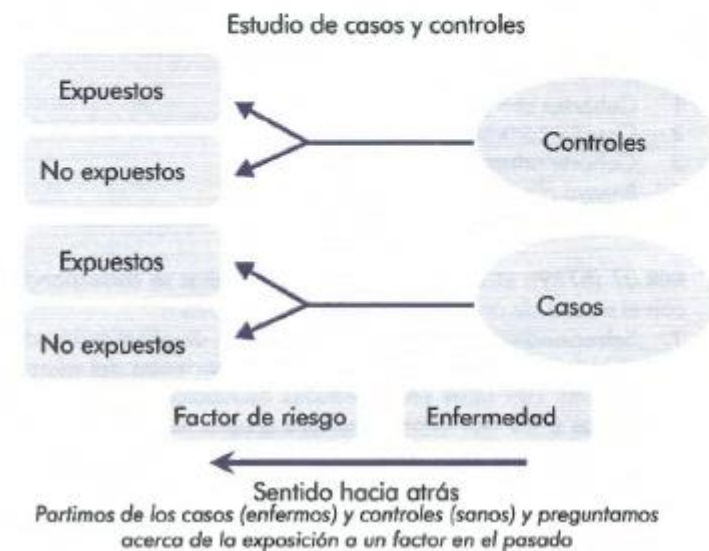
MIR 09 (9242): En un estudio un pediatra seleccionó 30 niños que habían presentado el Síndrome de Reye y otros 60 pacientes que sufrieron enfermedades víricas de carácter más leves. Se interrogó a los padres sobre el consumo de ácido acetilsalicílico en los niños. ¿Cuál es el tipo de diseño de estudio empleado?:

1. Estudio Transversal o de prevalencia.
2. Estudio de cohortes.
3. Estudio de casos y controles.*
4. Ensayo clínico.
5. Estudio ecológico.

MIR 11 (9709): Para relacionar el alcohol con los accidentes de tráfico se procedió de la manera siguiente: Por cada accidentado se seleccionó un individuo no accidentado que pasaba a la misma hora por una carretera de características similares a la del accidentado. Se les extrajo sangre para cuantificar la cifra de alcoholemia. ¿Cuál es el tipo de diseño de estudio empleado?:

1. Estudio Transversal o de prevalencia.
2. Estudio de cohortes.
3. Estudio de casos y controles.*
4. Ensayo clínico.
5. Estudio ecológico.

Por lo tanto, los estudios de casos y controles tienen un **sentido del estudio hacia atrás (retrospectivo)**, es decir, **del efecto hacia el factor de exposición**.



	Antes se valora...	Después se valora...
Cohortes	Exposición	Enfermedad
Casos y controles	Enfermedad	Exposición
Sesgo	Selección	Información

repeMIR

Los estudios analíticos de caso-control utilizan casos prevalentes, grupos pequeños, no necesitan seguimiento. Permiten el estudio de múltiples factores de riesgo. Se usan en enfermedades poco frecuentes. (6+)

B. MEDIDAS:

El **condicionante fundamental** de los estudios de casos y controles es que, al desarrollarse en **sentido hacia atrás**, no permiten el cálculo de incidencias de enfermedad, sino de prevalencias de exposición en los enfermos y en los sanos (MIR). Así, las medidas que se obtienen en los estudios de casos y controles son las razones (odds) de exposición, es decir, la razón entre casos expuestos y no expuestos (a/b) y controles expuestos y no expuestos (c/d).

Por ello, la medida de asociación que se calcula entre factor y enfermedad es la **Odds Ratio** o **razón de probabilidades (MIR)**, que es el **cociente entre las odds de exposición en casos (razón de casos expuestos y no expuestos) y la odds de exposición en controles (razón de controles expuestos y no expuestos)**. Si los casos y los controles se han elegido correctamente, la Odds Ratio es una buena estimación del riesgo relativo (MIR), especialmente en enfermedades poco frecuentes (MIR).

MIR 00 (6915): ¿En qué circunstancias la Odds Ratio (OR) o Razón de Probabilidades se aproxima al valor del Riesgo Relativo (RR)?:

1. Cuando la prevalencia de uso del factor de estudio es elevada.
2. Cuando se trata de una enfermedad poco frecuente.*
3. Cuando se trata de una enfermedad crónica.
4. Cuando el diseño del estudio es experimental.
5. Cuando se trata de una enfermedad aguda.

Es una interpretación clásica y todavía vigente. Sin embargo, actualmente se considera que "la OR es un estimador consistente y no sesgado de la razón de incidencias entre expuestos y no expuestos cuando el estudio se realiza con **casos incidentes** y controles adecuados en una población dinámica, independientemente de la frecuencia de la enfermedad".

En

	Casos (enfermos)	Controles (sanos)	Suma
Expuestos	a	c	a + c
No expuestos	b	d	b + d
Suma	a + b (m ₁)	c + d (m ₀)	a+b+c+d (total)

La odds ratio sería

$$Odds Ratio = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

ATENCIÓN

NO IMPORTANTE (SÓLO FÓRMULA ANTERIORI):

Realmente su cálculo viene del cociente (ratio) entre:

- **razón de probabilidades entre casos expuestos y no expuestos (odds de exposición de casos)**, es decir, a/m₁ (probabilidad de caso expuesto) y b/m₁ (probabilidad de caso no expuesto). En (a/m₁)/(b/m₁), la m₁ se anula. Resulta el **NUMERADOR**.
- **razón de probabilidades entre controles expuestos y no expuestos (odds de exposición de controles)**, es decir, c/m₀ (probabilidad de control expuesto) y d/m₀ (probabilidad de control no expuesto). En (c/m₀)/(d/m₀), la m₀ se anula. Resulta el **DENOMINADOR**.

La interpretación de los valores de la OR es similar a la que se hace con el RR: a) OR=1, no asociación; b) OR>1, factor de riesgo con mayor fuerza de asociación cuanto mayor sea; y c) OR<1, factor protector mejor cuanto más se aproxime a 0 (su límite inferior).

MIR 01 (7193): Un estudio observacional estudia la probabilidad de haber alcanzado una **respuesta clínicamente significativa** después de dos años de tratamiento con un fármaco A o con un fármaco B en la **artritis reumatoide**. Se realizó un análisis de regresión logística utilizando como **variable dependiente** la existencia de respuesta clínicamente significativa a los dos años y como **variables independientes** el grupo de tratamiento (fármaco A o fármaco B), la edad, el sexo y el tiempo de evolución de la enfermedad. Los resultados arrojan una **Odds Ratio de 3.5** y un intervalo de confianza del 95% de 1,7-4,2 a favor del tratamiento A (P = 0,0001). ¿Cuál de las respuestas es **FALSA**?:

1. Las diferencias a favor del tratamiento A dependen de las otras variables incluidas en el análisis.*
2. La posibilidad de obtener una respuesta clínica significativa es 3,5 veces superior para el fármaco A que para el fármaco B.
3. Aunque edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad también podrían influir en la consecución de una respuesta significativa, los resultados referidos al fármaco son independientes de estas tres variables.
4. Al tratarse de un estudio no aleatorizado no se puede descartar el efecto de otras variables no consideradas en el análisis.
5. Aunque el efecto del tipo de tratamiento influya significativamente sobre la probabilidad de alcanzar una respuesta clínica, cualquiera de las otras tres variables podría alcanzar también la significación estadística.

C. VENTAJAS:

- a. Utilizan **grupos pequeños** y **no necesitan seguimiento**, son especialmente útiles en enfermedades poco frecuentes (4MIR), en enfermedades crónicas o de larga inducción (MIR).
- b. Son de tamaño muestral pequeño, corta duración y bajo coste (MIR), por lo que su reproducibilidad es más fácil (MIR).
- c. Son eficientes –su principal ventaja– en tiempo y coste y proporcionan la posibilidad de investigar múltiples factores de riesgo para una misma enfermedad (MIR).

MIR 08 (9011): ¿Cuál de entre las siguientes es una de las principales ventajas de los estudios casos-control?:

1. Son especialmente útiles para medir los efectos de exposiciones infrecuentes en la población.
2. Miden la relación entre la exposición y varias enfermedades.
3. Evitan el sesgo de supervivencia.
4. Permiten valorar en el contexto de una determinada enfermedad, diferentes factores etiológicos simultáneamente.*
5. La facilidad para seleccionar el grupo de comparación.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Debemos conocer las ventajas e inconvenientes de los estudios de cohortes y estudios de casos y controles. Generalmente son complementarias: las ventajas de uno, suelen ser inconvenientes del otro.

D. INCONVENIENTES:

a. La posibilidad de sesgos, especialmente de selección e información (sesgo de memoria), es grande y difícil de controlar (MIR) (su mayor limitación). Pueden controlarse los factores de confusión cogiendo por cada caso uno o dos sujetos de similares características (emparejamiento o matching) (MIR).

MIR 00 (6938): Esta Vd. diseñando un estudio de casos y controles, en el que intenta evaluar la relación entre Ebrotidina y hepatotoxicidad. En este estudio recoge casos que ingresan en los hospitales de su área sanitaria con lesión hepática aguda, y por cada caso incluido busca dos controles de edad, sexo y raza similares. ¿Cuál es el objetivo de utilizar controles de éstas características?:

1. Evitar sesgos de selección de los controles.
2. Evitar la existencia de colinealidad entre las distintas variables analizadas.
3. Evitar factores de confusión.*
4. Evitar sesgos de mala clasificación no diferencial.
5. Evitar sesgos de mala clasificación diferencial.

MIR 04 (7955): Indique la afirmación INCORRECTA en relación con los estudios con controles históricos:

1. Existe mayor riesgo de que la información para la evaluación adecuada de la respuesta no esté disponible.
2. Puede haber un sesgo en la homogeneidad de los grupos en estudio debido a cambios históricos en los criterios diagnósticos.
3. Los estudios con controles históricos tienden a infravalorar la eficacia del fármaco experimental.*
4. Los estudios con controles históricos necesitarían el mismo número de pacientes que un ensayo concurrente.
5. Existe un sesgo potencial de que las medidas terapéuticas concomitantes sean diferentes en los grupos estudiados.

MIR 04 (7965): Uno de los principales inconvenientes de los estudios de casos y controles es:

1. Que a menudo requieren muestras de gran tamaño.
2. Su mayor susceptibilidad a incurrir en sesgos respecto a otros estudios epidemiológicos.*
3. Que no son adecuados para estudiar enfermedades raras.
4. Que suelen ser caros y de larga duración.
5. Que no permiten determinar la odds ratio.

MIR 06 (8477): Con respecto a los estudios de casos y controles, ¿cuál es la opción correcta?:

1. Son prospectivos y muy útiles para medir los efectos de exposiciones infrecuentes en la población.
2. Permiten simultáneamente el riesgo asociado a la exposición a varios factores etiológicos.*
3. Son estudios experimentales en los que los casos y los controles se asignan al azar.
4. Consisten en la comparación de un grupo de casos expuestos a un factor de riesgo con un grupo de controles no expuestos a él.
5. Permiten conocer todos los acontecimientos adversos que aparecen con la exposición a un medicamento.

MIR 07 (8740): Si en un estudio de casos y controles se usa la odds ratio para medir la asociación entre la exposición de interés y la característica estudiada y el error que se comete en la clasificación de los sujetos en expuestos o no expuestos es igual en el grupo de los casos que en el de los controles. ¿Cuál es el efecto sobre el valor estimado de la fuerza de la asociación?:

1. Se produce un sesgo en el sentido de aumentar erróneamente la fuerza de la asociación medida.
2. Se produce un sesgo en el sentido de disminuir erróneamente la fuerza de la asociación medida.*
3. Se produce un sesgo unas veces aumentando y otras disminuyendo erróneamente la fuerza de la asociación medida.
4. Una estimación válida de la fuerza de la asociación, pero con un aumento de la magnitud de su intervalo de confianza.
5. Una estimación válida de la fuerza de la asociación medida.

El error de clasificación es igual en expuestos y en no expuestos, pero ese error existe y no se anula al cometerse en ambos grupos. Obtenemos dos grupos "mezclados", menos diferentes de lo que serían con una correcta clasificación. Por tanto obtenemos una Odds Ratio menor de la real.

MIR 10 (9476): Se desea estudiar la asociación de determinadas exposiciones con una enfermedad cuyo periodo de latencia es muy largo. En este caso el tipo de estudio más adecuado sería:

1. Estudio transversal o de corte.
2. Estudio prospectivo.
3. Estudio de casos y controles.*
4. Estudio experimental.
5. Estudio de serie de casos.

- a. No puede estudiar efectos múltiples de un mismo factor de riesgo. Tampoco son apropiados para el estudio simultáneo de más de una enfermedad
- c. Difícil establecer la secuencia temporal entre factor y enfermedad (aunque teóricamente posible).

Secuencia temporal

Experimentales > Cohortes > Casos y controles > Transversales

- b. No permiten el cálculo de medidas de frecuencia (MIR) (incidencia, prevalencia (MIR)) de la enfermedad a estudio. Sí permite realizar medidas de frecuencia de exposición: prevalencia de exposición en casos y controles.
- c. Pueden no ser adecuados para investigar exposiciones raras, ya que requirieran tamaños muestrales muy altos (MIR).

MIR 00 (6916): ¿Cuál de las siguientes respuestas es **FALSA** sobre los estudios de caso-control?:

1. Son eficientes en tiempo y coste y proporcionan la posibilidad de investigar una gran variedad de posibles factores de riesgo.
2. Analizan la prevalencia de la enfermedad.*
3. Son especialmente adecuados para investigar enfermedades raras o con un período de inducción largo.
4. Permiten estimar la prevalencia de exposición en los enfermos y en los sanos.
5. Pueden no ser adecuados para investigar exposiciones raras, ya que requerirían tamaños muestrales muy altos.

MIR 06 (8478): Respecto a los estudios de casos y controles, es cierto que:

1. Se analizan comparando la incidencia de una enfermedad o proceso en el grupo de casos respecto al grupo de controles.
2. Pueden escogerse varios controles para cada caso.*
3. Una de las medidas de asociación que puede calcularse directamente en su análisis es el riesgo relativo.
4. Se denominan también estudios de prevalencia.
5. Es preferible seleccionar casos prevalentes en lugar de casos incidentes de la enfermedad o proceso en estudio.

MIR 08 (9012): ¿Cuál de las siguientes es una característica de los estudios de casos y controles apareados?:

1. Es posible seleccionar más de un control por cada caso.*
2. Son estudios de diseño cruzado.
3. Cada sujeto actúa como su propio control.
4. Se realiza un seguimiento prospectivo de los sujetos seleccionados, que es concurrente para los casos y para los controles.
5. En un estudio de casos y controles, el emparejamiento garantiza la eliminación de los factores de confusión.

La validez de los estudios de casos y controles depende de la semejanza entre casos y controles en todos los aspectos excepto la exposición. Por eso los investigadores suelen "aparear" casos y controles. El aumento en el número de controles por caso es útil hasta que se alcanza una razón de 4 por 1. De ahí en adelante no se gana mucho incrementando el tamaño de muestra a costa de aumentar el número de controles.

MIR 10 (9474): En un estudio de seguimiento de 25.000 trabajadores durante 8 años se han encontrado 250 casos de una enfermedad. Queremos usar estos datos para analizar asociación de esta enfermedad con cierta predisposición genética cuyo diagnóstico es muy caro y no podemos realizarlo a todo el grupo de trabajadores sólo a 500 de ellos. El diseño que sería conveniente usar en este caso es:

1. Estudio transversal o de corte.
2. Estudio de cohortes.
3. Estudio de casos y controles anidado.*
4. Estudio experimental.
5. Estudio ecológico.

MIR 11 (9712): En una comunidad se han detectado un cluster o agregación de casos de leucemia no atribuible a la variabilidad habitual de la enfermedad. ¿Cuál es el diseño más adecuado para analizar su posible relación con la exposición a una fuente de ondas electromagnéticas?:

1. Un estudio transversal.
2. Un estudio de cohortes históricas.
3. Un estudio de cohortes.
4. Un estudio de casos y controles.*
5. Un estudio ensayo clínico.

MIR 11 (9713): Teniendo en cuenta que la prevalencia de espina bífida es de 1 caso por cada 1.000 nacidos vivos ¿Qué tipo de estudio sería el más válido y eficiente para estudiar la posible asociación entre la ocurrencia de espina bífida en el recién nacido y la exposición a diversos factores ambientales durante el embarazo?:

1. Un estudio de cohorte prospectivo integrado por mujeres que están planificando el embarazo.
2. Un estudio de cohorte retrospectivo a través de las historias clínicas de mujeres que han parido en los hospitales seleccionados.
3. Un estudio de casos y controles de base hospitalaria, tomando como casos a las madres de niños que han nacido con espina bífida y como controles a las madres de niños que han nacido sin malformaciones, haciéndoles a ambos grupos mi entrevista sobre exposiciones ambientales durante el embarazo.*
4. Un estudio de casos y controles de base poblacional tomando como casos a las mujeres expuestas a los factores ambientales de interés y como controles a las mujeres no expuestas.
5. Un estudio de corte transversal en la población general de mujeres de edad comprendida entre los 20 y 40 años.

MIR 13 (10200) (201): Se lleva a cabo un estudio para evaluar la relación entre el cáncer de pulmón y la exposición al sílice. Se seleccionan 400 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón del registro provincial de tumores y se eligen 400 personas sanas de forma aleatoria de la población residente en la provincia. El resultado de la evaluación de esta relación es $OR = 1,67$; $IC95\% = 1,27 - 2,21$. Es cierto:

1. No hay relación entre la exposición al sílice y el cáncer de pulmón.
2. Con este estudio no se puede evaluar la relación entre el sílice y el cáncer de pulmón.
3. Se trata de un estudio experimental aleatorizado con una asociación positiva entre la exposición al sílice y el cáncer de pulmón.
4. Estos datos muestran que no hay significación estadística entre la exposición al sílice y el cáncer de pulmón.
5. Se trata de un estudio de casos y controles con una asociación positiva entre la exposición al sílice y el cáncer de pulmón.*

No confundir ...	con ...
Estudio observacional descriptivo: Medida de variables de persona, lugar y tiempo. Estudios transversales. Estudios ecológicos (transversales y correlaciones temporales). Series de casos.	Estudio observacional analítico: Evaluación de hipótesis etiológicas según dimensión longitudinal o secuencial de hechos. Estudios de cohortes. Estudios de casos y controles.
Estudios experimentales: control del investigador sobre el factor a estudio y la asignación de sujetos. Ofrecen la mejor evidencia en el estudio de relaciones causa-efecto. Ensayo clínico aleatorio.	



No confundir ...	con ...
Estudios de cohortes:	Estudios de casos y controles:
Sentido del estudio: de exposición a efecto ("hacia adelante").	Sentido del estudio: de efecto a exposición ("hacia atrás").
Diseño habitual: prospectivo.	Diseño habitual: retrospectivo.
Tamaño de muestra: grande.	Tamaño de muestra: menor.
Duración: largo.	Duración: breve.
Coste: elevado.	Coste: menor.
Reproducibilidad: difícil.	Reproducibilidad: fácil.
Estudio de mecanismo de producción de la enfermedad: bueno.	Estudio de mecanismo de producción de la enfermedad: rara vez posible.
Comprobación de hipótesis previa de causalidad: óptimo.	Comprobación de hipótesis previa de causalidad: no adecuado.
Sesgos: menores y mejor controlables.	Sesgos: grandes y de difícil control.
Estudio de enfermedades raras o de larga inducción: inapropiado.	Estudio de enfermedades raras o de larga inducción: adecuado.
Riesgo relativo: Fuerza de asociación entre enfermedad y factor de riesgo en los estudios de cohortes.	Odds ratio: Estimación del riesgo relativo en los estudios de casos y controles.
Riesgo atribuible en los expuestos (diferencia de incidencias): Exceso de riesgo que se debe exclusivamente al factor de riesgo. Exceso de casos asociados a la exposición, evitables si ésta se eliminara. Mide beneficio potencial de la prevención primaria. Impacto del factor. Ej: 200 casos / 100000 habitantes.	Fracción atribuible o etiológica de los expuestos: Grado de causalidad atribuible al factor de riesgo en los expuestos. Fracción del riesgo de enfermar en los expuestos, evitable si se eliminase la exposición. Mide beneficio potencial de la prevención primaria. Impacto del factor. Ej: 90% de causalidad.

3.3. Estudios de casos y controles anidados

El estudio de casos y controles anidado se diseña aprovechando los datos de un estudio de cohortes ya existente. Se fabrica el grupo de casos con las personas que han desarrollado la enfermedad en el estudio de cohortes. El grupo de controles se selecciona de entre los que no tienen la enfermedad (MIR).

MIR 12 (9948): ¿Qué es un estudio de casos y controles anidado?

1. Es el tipo de estudio de casos y controles en el que la serie de controles está apareada con los casos en posibles factores de confusión.
2. Es el tipo de estudio de casos y controles en el que la serie de controles está muestreada aleatoriamente de la cohorte que da origen a los casos.*
3. Es el tipo de estudio de casos y controles en el que tanto los casos como los controles se extraen del mismo hospital o centro de estudio.
4. Es el tipo de estudio de casos y controles que se realiza para estudiar los factores etiológicos de las malformaciones congénitas y que se llevan a cabo en las unidades de neonatología.
5. Es el tipo de estudio de casos y controles que se realiza en poblaciones estáticas o cerradas en las que no se permita la entrada o salida de la misma.

MIR 13 (10198) (199): Se quiere estudiar si la Vitamina D puede incrementar la incidencia del cáncer de mama. En nuestra zona disponemos de un registro poblacional de cáncer. Para conseguir nuestro objetivo se seleccionan todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama del registro que disponemos y cada uno de los casos se aparea con dos controles. ¿Qué diseño de estudio se ha escogido?

1. Estudio de cohortes prospectivo.
2. Estudio de casos y controles.
3. Estudio de casos y controles anidado.*
4. Estudio de cohortes retrospectivo.
5. Estudio ecológico.



RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVACIONALES

Para el estudio de enfermedades y sus factores de riesgo se siguen tres fases metodológicas:

- **Fase descriptiva:** se caracteriza la enfermedad y su frecuencia mediante variables de persona (edad y sexo entre otras), lugar y tiempo. Se incluyen los estudios observacionales descriptivos de prevalencia, estudios ecológicos y series de casos.
- **Fase analítica:** se buscan hipótesis que intentan explicar los mecanismos de producción y comportamiento de la enfermedad. Se incluyen los estudios observacionales analíticos de cohortes y de casos y controles.
- **Fase experimental:** se someten las hipótesis a verificación experimental. Son los distintos estudios experimentales (ensayo clínico aleatorio, cruzado...).

1. ESTUDIOS OBSERVACIONALES DESCRIPTIVOS

1.1. ESTUDIOS DE PREVALENCIA O CORTE

Estudian la relación entre una enfermedad y una serie de variables en una población determinada y en un momento puntual o intervalo breve de tiempo. La observación de la enfermedad y de los factores de exposición es simultánea, siendo ésta su principal característica.

A. VENTAJAS:

- Es el tipo de estudio más adecuado para estimar la prevalencia de una enfermedad (6MIR) y muy útil en el estudio de enfermedades crónicas y/o factores de riesgo de inicio lento y larga duración (MIR).
- Permite identificar las necesidades sanitarias de una comunidad (planificación sanitaria).
- Breves y de bajo coste.
- Válidos para contrastar una posible relación causa-efecto (MIR).
- Permiten evaluar múltiples variables (factores, enfermedades...) en un mismo estudio.
- Es el diseño más frecuente para evaluar la validez de una prueba diagnóstica (MIR).

B. INCONVENIENTES:

- Falta de secuencia temporal, al valorar al mismo tiempo enfermedad y posibles factores causales (2MIR).
- Escasa utilidad en el estudio de enfermedades de duración media breve (son estudios puntuales en el tiempo) y frecuencia escasa (exigirían grandes muestras).
- Posibles sesgos por la supervivencia de los pacientes y por las no respuestas.

1.2. ESTUDIO ECOLÓGICOS

Tipo de estudio observacional descriptivo en el que la unidad de estudio no es el individuo, sino comunidades o agregaciones (unidad ecológica), determinadas generalmente según criterios geográficos. Se distinguen: a) estudios ecológicos transversales (frecuencia de enfermedad y exposición en distintas comunidades) y b) estudios ecológicos longitudinales o correlaciones temporales (tendencia en el tiempo de enfermedad y exposición en misma comunidad).

Son estudios rápidos y de bajo coste y son útiles para la generación de hipótesis aunque no sirven para establecer relaciones causales (MIR). Falta de secuencia temporal (como todos los estudios observacionales descriptivos).

1.3. SERIES DE CASOS

Conjunto de observaciones realizadas a lo largo de un tiempo en un grupo de pacientes -o en uno solo-, por lo que suelen ser estudios longitudinales. A menudo ofrecen los primeros datos sobre una enfermedad.

2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES ANALÍTICOS

2.1. ESTUDIOS DE COHORTES.

Los estudios de cohortes se desarrollan a partir de sujetos sanos, definiendo los grupos de estudio según la exposición o no exposición a un factor determinado. Se sigue longitudinalmente durante un determinado tiempo a los sujetos a estudio, con el fin de conocer la frecuencia con que la enfermedad aparece en cada uno de los grupos (incidencia) (3MIR).

La propiedad definitoria de los estudios de cohortes es el sentido del estudio hacia delante, es decir, de la exposición a la enfermedad (MIR). Permite calcular la incidencia de la enfermedad en el grupo de expuestos (I_e) y en el grupo de no expuestos (I_o) (2MIR). La asignación de los individuos a los grupos (expuestos y no expuestos) no es aleatoria (MIR).

A. TIPOS:

- **Retrospectivo o histórico [FR \Rightarrow E \Rightarrow O]:** El observador (O) define a los grupos según una exposición (FR) en el pasado (habitualmente, a partir de historias clínicas), habiéndose desarrollado ya la enfermedad (E). Problemáticos por la frecuente falta de información sobre la exposición o la escasa fiabilidad de los registros.
- **Ambispectivo [FR \Rightarrow O \Rightarrow E]:** El investigador recoge información sobre una exposición en el pasado, pero la reconstruye hasta el momento presente y continúa con un seguimiento de los sujetos.
- **Prospectivo [O \Rightarrow FR \Rightarrow E]:** Estudio de cohortes por excelencia. Se sigue en el tiempo (de presente a futuro) a dos cohortes (grupos) similares en todo salvo en su exposición al factor (cohorte expuesta y no expuesta), y se valora la incidencia de la enfermedad en cada grupo.

B. MEDIDAS:

• **Riesgo relativo (RR) (MIR):** Razón entre la incidencia de enfermedad en los sujetos expuestos (I_e) respecto de los no expuestos (I_o) (MIR). Es la medida de la fuerza de asociación entre el factor y la enfermedad (2MIR) y expresa el número de veces que la enfermedad se desarrolla más en sujetos expuestos al factor que en los no expuestos (2MIR).

En:

	Enfermos	Sanos	Suma
Expuestos	a	c	a + c
No expuestos	b	d	b + d
Suma	a + b	c + d	a+b+c+d

$$RR = \frac{I_e}{I_o} \quad (2MIR) \text{ donde } I_e = a/(a+c) \text{ y } I_o = b/(b+d).$$

- El RR toma valores entre 0 e infinito:
- **RR=1:** La exposición y la enfermedad no están relacionadas entre sí.
- **RR<1 (hasta cero):** La exposición se considera factor protector de la enfermedad, tanto más cuanto más se aproxime el RR a cero, lo



que indicaría que es menos frecuente la enfermedad en los sujetos expuestos a dicho factor (MIR).

- **RR > 1**: La exposición se considera **factor de riesgo** de la enfermedad, con tanta mayor fuerza cuanto mayor sea el RR (MIR), haciendo más probable además que la asociación entre ambas sea causal (es un **criterio de causalidad**). Ej: RR=4 indicaría que la enfermedad es 4 veces más frecuente en expuestos que en no expuestos.
- **Diferencia de incidencias o riesgo atribuible en los expuestos (RA)** (MIR): Incidencia en los expuestos menos incidencia en no expuestos (Ie-Io) (MIR). Es una medida del impacto del factor (MIR) traducible en una disminución de enfermedad en los expuestos si se evitara la exposición, y refleja por tanto el beneficio potencial (traducible en términos económicos) de un programa de prevención primaria que evitase la exposición (MIR).
- **Fracción atribuible o fracción etiológica de los expuestos**: Expresa la **proporción** o porcentaje de la enfermedad entre los expuestos atribuible directamente a la exposición (es multifactorial; existen casos en no expuestos). Es una medida del **grado de causalidad** a cargo de la exposición y expresa también el **beneficio potencial** de un programa preventivo que evitase la exposición (MIR). Cálculo:

$$FEc = \frac{Ie - Io}{Ie} \text{ ó } \frac{RA}{Ie} \text{ ó } \frac{RR - 1}{RR}$$

C. VENTAJAS:

- Son los **más adecuados** para estudiar el **mecanismo de producción** de la enfermedad y permiten establecer una adecuada **secuencia temporal** (de FR a E).
- Estudia relaciones **dosis-efecto**. [3 Criterios de causalidad: a) plausibilidad biológica, b) secuencia temporal y c) efecto dosis-respuesta]
- **Baja probabilidad de sesgos** (salvo el de seguimiento); evitan el sesgo de memoria que puede ocurrir en los estudios de casos y controles (MIR).
- Permiten calcular directamente la incidencia de la enfermedad (MIR).
- Permiten estudiar varios efectos (enfermedades) de una sola exposición (2MIR).
- Valora efectos de **exposiciones raras** (se agrupan los escasos expuestos previamente).

D. INCONVENIENTES:

- **Gran tamaño muestral, mayor a menor incidencia de la enfermedad**, siendo inservibles para el estudio de enfermedades raras (MIR), y enfermedades de **larga inducción**.
- **Coste** elevado y tiempo de ejecución largo (MIR), al requerir **seguimiento** de los individuos (en los estudios prospectivos la recogida de datos puede durar mucho tiempo MIR)
- Difícil **reproducibilidad** del estudio.
- El mayor problema es la pérdida de individuos durante el seguimiento (MIR) (**sesgo de seguimiento**).

2.2. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

- La **característica definitoria** en este caso es el sentido del estudio hacia atrás (**retrospectivo**), es decir, **de la enfermedad a la exposición**. Se selecciona un grupo de individuos que **tienen una enfermedad** determinada (casos) y otro grupo de sujetos **libres de enfermedad** (controles) y **se investiga** la previa **exposición al factor** estudiado (4MIR). Es **necesario diagnosticar previamente** al sujeto de "enfermo" o "no enfermo", y para ello se requiere el uso de pruebas diagnósticas, momento en el que se puede cometer un **sesgo de selección** (no de seguimiento) por **uso inapropiado de pruebas diagnósticas**.

A. MEDIDAS:

- Al desarrollarse en **sentido hacia atrás**, **no permiten el cálculo de incidencias** de enfermedad, sino de prevalencias de exposición en los enfermos y en los sanos (MIR). Por tanto, las medidas que se obtienen son las **razones (odds) de exposición**, es decir, la razón entre **casos expuestos y no expuestos (a/b)** y controles expuestos y no expuestos (c/d). Por ello, la medida de asociación que se calcula entre factor y enfermedad es la **Odds Ratio (OR)** o **razón de probabilidades (MIR)**, que es el **cociente entre las odds de exposición en casos (razón de casos expuestos y no expuestos: a/b) y la odds de exposición en controles (razón de controles expuestos y no expuestos: c/d)**.
- La Odds Ratio es una buena estimación del riesgo relativo, especialmente si se utiliza en enfermedades poco frecuentes y crónicas y utilizando casos incidentes (MIR), adquiriendo el mismo rango de valores y con el mismo significado (3MIR) que el RR. [Puede adquirir valores entre 0 e infinito]

En:

	Casos (enfermos)	Controles (sanos)	Suma
Expuestos	a	c	a + c
No expuestos	b	d	b + d
Suma	a + b(m ₁)	c + d(m ₀)	a+b+c+d

La odds ratio sería

$$Odds Ratio = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

B. VENTAJAS:

- Poder utilizar **casos prevalentes**, trabajar con **grupos pequeños y no necesitar seguimiento**, son especialmente útiles en enfermedades poco frecuentes (4MIR), en enfermedades crónicas o de larga inducción (MIR).
- Breves y de bajo coste (MIR), por lo que su reproducibilidad es más fácil (MIR).
- Son eficientes en tiempo y coste y proporcionan la posibilidad de investigar **múltiples factores de riesgo** para una misma enfermedad (MIR).

C. INCONVENIENTES:

- La probabilidad de **sesgos**, especialmente de **selección e información** (sesgo de memoria), es grande y difícil de controlar (2MIR). Pueden controlarse los factores de confusión cogiendo por cada caso uno o dos sujetos de similares características (emparejamiento o matching) (MIR).
- No permite estudiar **varias enfermedades producidas por la misma exposición** ni son apropiados para el estudio **simultáneo de más de una enfermedad**.
- Difícil establecer la secuencia temporal entre factor y enfermedad (aunque teóricamente posible).
- No permiten el cálculo de medidas de frecuencia de la enfermedad a estudio (MIR) (incidencia, prevalencia MIR). Sí permite realizar **medidas de frecuencia de exposición: prevalencia de exposición en casos y controles**.
- No adecuados para investigar **exposiciones raras**, ya que requerirían tamaños muestrales muy altos (MIR).



1. Introducción

A diferencia de los estudios epidemiológicos observacionales (descriptivos y analíticos), los estudios experimentales ofrecen la posibilidad de que el investigador no se limite a ser un espectador de fenómenos sino que manipule los condicionantes de la investigación (asigna la exposición a los sujetos del estudio). Esto implica dos características fundamentales de los estudios experimentales:

- **Control del investigador sobre el factor de estudio y asignación de los individuos a los grupos de estudio.** En general, el objetivo de los estudios experimentales es evaluar la eficacia de cualquier intervención terapéutica (MIR), incluyendo tanto fármacos de nueva aparición, como nuevos pautas terapéuticas sobre fármacos previamente existentes. Pero la aplicación de este tipo de estudios, no se limita solamente al ámbito farmacológico, sino que cualquier medida preventiva, reabilitadora, diagnóstica o educativa, puede ser evaluada mediante estos procedimientos.

MIR 13 (10192) (193): Si desea estimar los efectos de una intervención empleará:

1. Un diseño transversal.
2. Un diseño retrospectivo.
3. Un estudio ecológico.
4. Un ensayo clínico aleatorizado.*
5. Un diseño observacional con selección al azar de los participantes.

- El tipo de estudio experimental característico en Epidemiología es el ensayo clínico aleatorio, siendo éste el que proporciona la evidencia más sólida cuando se estudian relaciones causa-efecto (4MIR).

MIR 07 (8737): Se va a realizar un estudio para comprobar si la administración de determinado antipsicótico podría estar relacionado con un aumento de la incidencia de conductas suicidas en esquizofrénicos en los que se inicia el tratamiento de un brote agudo. Los pacientes más graves pueden ser más proclives a serles indicado este antipsicótico y también tienen mayor riesgo suicida. Teniendo en cuenta este posible factor de confusión "por indicación". ¿Cuál de los siguientes tipos de estudio minimiza mejor en el diseño la posibilidad de que se produzca este sesgo de confusión?:

1. Un ensayo clínico aleatorizado.*
2. Un estudio de casos y controles apareado.
3. Un estudio de cohortes de seguimiento prospectivo.
4. Un estudio de prevalencia.
5. Un estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

La indicación en fase aguda está relacionada con la gravedad y también con el suicidio, por lo que puede ser un factor de confusión entre ambas.

MIR 08 (8997): En investigación clínica el diseño que mejor evalúa el efecto de los fármacos en el ser humano es:

1. Estudio observacional prospectivo.
2. Estudio observacional retrospectivo.
3. Ensayo clínico aleatorizado controlado prospectivo.*
4. Ensayo clínico aleatorizado controlado retrospectivo.
5. Ensayo clínico con control histórico.

MIR 08 (9006): ¿Cuál de los siguientes **NO** es un objetivo habitual de un ensayo clínico con un medicamento?:

1. Estudiar propiedades farmacocinéticas.
2. Demostrar eficacia.
3. Conocer el perfil de seguridad.
4. Determinar dosis.
5. Determinar el patrón de prescripción habitual.*

MIR 12 (9944): Se plantea comparar la eficacia de dos medicamentos antiepilépticos, ambos comercializados desde hace más de 5 años, en la epilepsia parcial refractaria. ¿Cuál de los siguientes diseños elegiría por implicar un menor riesgo de sesgos y para garantizar mejor que las distintas poblaciones de estudio son comparables?:

1. Ensayo clínico controlado aleatorizado.*
2. Estudio de cohortes.
3. Estudio de casos y controles.
4. Estudio prospectivo de dos series de casos expuestos a ambos medicamentos.
5. Estudio retrospectivo del tratamiento de los casos de epilepsia refractaria y los resultados obtenidos.

2. Ensayo clínico aleatorio

En el ensayo clínico aleatorio el factor de estudio se asigna de manera controlada (pero aleatoria) sobre los individuos, contrastándose con otra alternativa (un placebo u otro tratamiento diferente).

2.1. Características

A. EXPERIMENTAL:

Son diseños experimentales para evaluar la eficacia de una intervención en humanos (2MIR). Esta intervención no tiene necesariamente que ser un tratamiento farmacológico (programa preventivo, una medida reabilitadora, una prueba diagnóstica, una estrategia educativa...).

MIR 04 (7959): De las siguientes características ¿cuál es la que mejor define a un ensayo clínico?:

1. Prospectivo.
2. Experimental.*
3. Paralelo.
4. Tamaño muestral predefinido.
5. Enmascarado.

MIR 05 (8218): Respecto al ensayo clínico controlado, indique cuál de las siguientes afirmaciones es cierta:

1. Es un método experimental.*
2. Su característica fundamental es el enmascaramiento del estudio.
3. Es un método observacional.
4. Debe incluir como mínimo a 100 pacientes.
5. Debe durar como mínimo una semana.

MIR 11 (9707): ¿Cuál de los siguientes diseños es un diseño experimental?:

1. Estudio de casos y controles.
2. Estudio de cohortes.
3. Estudio transversal.
4. Serie de casos.
5. Un ensayo clínico controlado.*



© Curso Intensivo MIR Asturias

El ensayo clínico aleatorio es un estudio experimental, en que se manipulan los condicionantes del estudio en función de los objetivos del investigador.

El objetivo de un ensayo clínico es estudiar una variable clínica relevante. Existen otras variables que no son clínicamente relevantes (por ejemplo, la tensión arterial, que no interesa en sí mismo, sino porque es un factor de riesgo para ciertas enfermedades) y que reciben el nombre de variables intermedias o variables sustitutas. No se recomienda el uso de estas variables intermedias, y sólo debe hacerse cuando estén validadas (MIR).

MIR 04 (7962): Señale la respuesta correcta de entre las siguientes, referidas a los ensayos clínicos:

1. Cuando en un estudio de Fase III no encontramos diferencias entre el fármaco en estudio y el de control, podemos asumir que son equivalentes.
2. Está justificado realizar un ensayo clínico que no resuelva ninguna duda científica, siempre que no haga daño a nadie.
3. El error alfa se refiere a la posibilidad de no encontrar diferencias cuando realmente existen.
4. La sustitución de los pacientes debe realizarse en el grupo en que se hayan producido más abandonos para evitar pérdida de poder estadístico.
5. Solo es correcto utilizar variables intermedias o sustitutas, cuando estén validadas.*

MIR 05 (8214): ¿Cuál de las siguientes es una característica tanto de los estudios epidemiológicos de cohorte como de los ensayos clínicos controlados?:

1. Pueden ser retrospectivos.
2. En el análisis de sus resultados se compara la variable resultado entre los sujetos con y sin el factor de exposición.*
3. El investigador decide qué pacientes serán expuestos al factor en estudio.
4. Forman parte de los llamados estudios de tipo transversal.
5. La existencia de un grupo control permite mejorar la validez externa del estudio.

B. 2 GRUPOS COMPARABLES:

Se comparan dos grupos formados al azar: uno recibe el tratamiento problema y otro el alternativo (o un placebo) (MIR). Los dos grupos deben ser comparables en todo, excepto en la intervención. [A excepción del diseño factorial: pueden ser >2] El tamaño muestral del estudio ha de calcularse, debiendo tenerse en cuenta las pérdidas previsibles (MIR).

MIR 02 (7435): ¿Cuál es la forma correcta de manejar las pérdidas de pacientes en un ensayo clínico?:

1. Reemplazarlos.
2. Tratar de evitarlas recordando a los pacientes su compromiso de participación en el estudio.
3. No hay un procedimiento adecuado, si se producen pérdidas dan lugar al fracaso del estudio.
4. Tener en cuenta las pérdidas previsibles al calcular el tamaño muestral.*
5. Reemplazarlos, pero asignándolos al azar a uno u otro grupo.

MIR 05 (8235): De los siguientes, que aspecto debe tenerse en cuenta en último lugar a la hora de interpretar los resultados de un ensayo clínico:

1. Las pérdidas de pacientes y los motivos de las mismas.
2. La significación estadística de los resultados.*
3. Un diseño adecuado para evitar posibles sesgos.
4. Características de los pacientes incluidos.
5. La variable de medida utilizada y a cuanto tiempo se evalúa.

Debemos comparar las características basales de los dos grupos para comprobar que sean homogéneos (MIR). En el caso de que existan diferencias importantes entre ambos grupos en sus características basales puede ser necesario realizar una técnica estadística que permita controlarlas (3MIR). Un ejemplo habitual en los estudios de supervivencia es la edad.

MIR 00 Familia (6702): Suponga que en la lectura de un ensayo clínico cuya variable principal de respuesta es la mortalidad a cinco años, observa usted que los pacientes de un grupo tienen una media de edad a inicio del tratamiento de 64 años y los del otro de 52 años, no siendo estadísticamente significativas estas diferencias. ¿Cómo cree que podría afectar este hecho a los resultados del ensayo?:

1. De ninguna forma, ya que las diferencias iniciales en la edad se deben al azar.
2. Invalida el estudio, ya que los grupos no tienen inicialmente el mismo pronóstico.
3. Invalida el estudio, ya que significa que la asignación al azar de los pacientes a los grupos (aleatorización) no ha producido grupos inicialmente homogéneos y, por tanto, ha sido incorrecta.
4. Haría necesario utilizar alguna técnica estadística que permita comparar la mortalidad entre grupos teniendo en cuenta las posibles diferencias entre ellos en las características basales.*
5. Haría necesario reanudar la inclusión de pacientes en el estudio hasta que ya no hubiera diferencias clínicamente relevantes en las características iniciales de los pacientes.

La edad es marcador de riesgo, por lo que será necesario ajustar por edad.

MIR 02 (7443): Suponga que en un ensayo clínico sobre prevención secundaria en cardiopatía isquémica y correcto desde todos los puntos de vista, la incidencia de infartos de miocardio, fatales y no fatales, se reduce de forma estadísticamente significativa en el grupo tratado con la intervención experimental. Sin embargo, la mortalidad por todas las causas es superior en este mismo grupo. ¿Es adecuado concluir a favor del fármaco experimental?:

1. Sí, pues un tratamiento contra la cardiopatía isquémica no tiene por qué reducir la mortalidad por otras causas.
2. Sí, si como resultado de la asignación aleatorio, los grupos no difieren los factores pronósticos iniciales.
3. Sí, si la variable principal de respuesta del ensayo era la incidencia de infartos.
4. Sí, salvo que metanálisis previos sean discordantes con los resultados de este estudio.
5. No, ya que la mayor mortalidad global en uno de los grupos puede haber reducido las oportunidades de sufrir eventos de interés entre los pacientes a él asignados.*

Se pueden producir menores episodios de IAM por no tener tiempo al haber fallecido por otras causas. Es decir, los diferencias entre grupos pueden alterar los resultados a favor de uno de ellos.

MIR 02 (7444): Suponga que en un ensayo clínico hay diferencias entre los grupos en algunos factores pronósticos. ¿Afecta esto a la interpretación de los resultados?:

1. No, gracias a la asignación aleatoria ("randomización").
2. Haría necesario utilizar alguna técnica estadística que permita tener en cuenta las diferencias entre ellos en los factores pronósticos.*
3. Invalida el estudio, ya que la asignación aleatoria no ha conseguido su objetivo de obtener grupos homogéneos.
4. Invalida el estudio, ya que el número de pacientes incluidos es insuficiente para obtener grupos homogéneos.
5. Indica la necesidad de reanudar la inclusión de pacientes en el estudio, hasta conseguir equilibrar el pronóstico de los grupos.

MIR 06 (8482): Estamos diseñando un ensayo clínico controlado para evaluar el efecto de un nuevo fármaco hipolipemiente sobre la morbimortalidad cardiovascular, y sabemos que la diabetes mellitus tipo II es un factor pronóstico muy relevante que queremos que se distribuya por igual en los dos grupos de tratamiento. ¿Qué tipo de aleatorización sería la más adecuada?:

1. Asignación aleatoria simple.
2. Asignación aleatoria restrictiva.
3. Aleatorización por bloques.
4. Asignación aleatoria estratificada.*
5. No es necesario aleatorizar a los pacientes.



repeMIR

Se deben comparar las características basales de los grupos del estudio, buscando su homogeneidad, fundamentalmente en las características pronósticas (edad, por ejemplo). En caso de existir diferencias importantes entre ellos se hace necesario realizar una técnica estadística adecuada para controlarlas. (4+)

MIR 07 (8743): Una de las siguientes afirmaciones con respecto a la aleatorización es **INCORRECTA**:

1. El proceso de asignación aleatoria debe estar documentado en todos sus pasos.
2. La aleatorización permite que la asignación de cada paciente incluido en el ensayo clínico sea impredecible.
3. En el caso de un ensayo con aleatorización 1:1, todos los participantes tienen las mismas probabilidades de ser asignados a uno u otro de los grupos en estudio.
4. La aleatorización asegura totalmente la homogeneidad entre los grupos en comparación ya que este es su objetivo.*
5. Idealmente el proceso de aleatorización debe estar enmascarado para evitar sesgos en la asignación a los grupos en comparación.

MIR 09 (9240): ¿Qué tipo de diseño en un estudio o en un ensayo es considerado como "estándar oro" para obtener evidencias en la toma de decisiones terapéuticas?

1. De cohortes.
2. Prospectivo doble ciego al azar.*
3. Retrospectivo doble ciego al azar.
4. Empírico.
5. Transversal.

C. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Los sujetos participantes, independientemente del grupo al que puedan ser asignados (MIR), deben aceptar libre y voluntariamente formar parte del estudio como requisito previo a su inclusión en el mismo (2MIR). En caso contrario, no deben participar en el ensayo (MIR), aunque ello implique limitar la generalización de los resultados (MIR). Se les debe informar en términos comprensibles de sus procedimientos y posibles consecuencias (MIR), deben firmar un documento en el que declaran haber recibido y comprendido las explicaciones pertinentes, y expresar su consentimiento.

MIR 03 (7707): Si en un ensayo clínico se usa placebo ¿cuál es el proceder correcto?:

1. Por respeto a los principios bioéticos comunicárselo a los sujetos que vayan a recibirlo.
2. No comunicárselo a los sujetos ya que en caso contrario se pierde el efecto placebo.
3. Comunicárselo a los sujetos una vez concluido el estudio.
4. Comunicárselo a las autoridades sanitarias y comités éticos, y, si estos lo aprueban, los sujetos que participan en el estudio no deben conocer su uso para evitar la pérdida del efecto placebo.
5. Comunicárselo a los sujetos en el momento de solicitar su consentimiento para ser incluidos en el estudio.*

MIR 05 (8221): Respecto a la utilización del placebo como grupo control en los ensayos clínicos, señale la respuesta **INCORRECTA**:

1. La comparación con placebo es la única forma de evaluar la eficacia absoluta de un fármaco.
2. El uso del placebo puede presentar problemas éticos cuando existe un tratamiento de eficacia probada para la enfermedad que se evalúa.
3. El uso de placebo podría estar justificado cuando la enfermedad tiene carácter banal.
4. El uso de placebo está justificado si no existe un tratamiento de referencia de eficacia demostrada o éste presenta efectos adversos muy graves.
5. En los ensayos clínicos controlados con placebo no se debe informar al paciente de que puede recibir placebo porque se rompería el enmascaramiento.*

MIR 09 (9250): Un investigador del hospital está pensando realizar un ensayo clínico prospectivo aleatorizado que será la base para su tesis doctoral, pero sólo en su hospital y sólo en 60 pacientes (30 aleatorizados a un fármaco ya autorizado pero en una indicación no autorizada y 30 aleatorizados a un fármaco control autorizado para la indicación en estudio). Señale la respuesta **correcta**:

1. Al ser un estudio en un solo centro, es suficiente contar con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital para iniciar el ensayo clínico.
2. El informe favorable de un Comité Ético de Investigación Clínica no es necesario en este caso, ya que el número de pacientes es menor de 100.
3. Se obtendrá el consentimiento informado verbal bajo presencia de testigos siempre que sea posible, salvo que el paciente esté incapacitado, en cuyo caso se otorgará por escrito.
4. El ensayo clínico debe ser autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.*
5. Es necesario seguir las normas de buena práctica clínica, salvo si se trata de un ensayo clínico de bioequivalencia.

MIR 11 (9716): La autorización de la Agencia Española de Medicamentos es necesaria para el desarrollo de cualquier ensayo clínico con medicamentos en un centro sanitario. ¿De qué otro organismo también es imprescindible tener un informe favorable para desarrollar el ensayo clínico en el centro?:

1. El Comité de Ética Asistencial del centro sanitario.
2. La Comisión Farmacoterapéutica del centro sanitario.
3. El Comité Ético de Investigación Clínica del centro sanitario.*
4. La Dirección de Investigación del centro sanitario.
5. La Unidad Central de Investigación Clínica en Ensayos Clínicos del centro sanitario.

MIR 12 (9949): ¿Qué principio ético requiere la solicitud de consentimiento informado del paciente para su participación en un ensayo clínico?:

1. Autonomía.*
2. No maleficencia.
3. Equidad.
4. Beneficencia.
5. Justicia.

MIR 13 (10201) (202): Respecto a los diseños de los ensayos clínicos para demostrar eficacia de los antidepresivos, ¿cuál de las siguientes es **FALSA**?

1. La inclusión en el diseño de los ensayos clínicos de variables secundarias de seguridad es impórtame para poder establecer la ubicación terapéutica de los medicamentos estudiados.
2. En estudios de depresión no se considera ético usar un grupo de control con placebo.*
3. La eficacia de los antidepresivos se mide mediante la proporción de sujetos con una reducción porcentual predeterminada en las escalas de depresión específicas, como la de Hamilton o la de Beck.
4. Debido a la gran variabilidad de la respuesta entre un estudio y otro, las comparaciones entre fármacos activos con un diseño de no inferioridad no permiten concluir eficacia de forma robusta.
5. Aunque la mejoría clínica se puede observar en una o dos semanas, generalmente son necesarias 4 semanas de seguimiento en los ensayos clínicos para establecer diferencias significativas.

D. ALEATORIZADO:

Esto cae todos los años...

El ensayo debe ser aleatorizado (MIR) (los participantes se asignan al azar a los grupos del estudio: fármaco o placebo, fármaco A o B), y no siguiendo el criterio del investigador (MIR). Es decir, el investigador "controla" el factor de estudio (a un grupo lo someterá a un "tratamiento" y a otro grupo no) (MIR), pero siempre empleando el azar.

MIR 09 (9243): Indique en cuál de los siguientes tipos de estudio la asignación de los pacientes a los distintos grupos objeto de estudio, está "controlada" por el investigador:

1. Ensayo clínico de grupos paralelos.*
2. Estudio de casos y controles.
3. Estudio de cohortes.
4. Estudio transversal.

MIR 09 (9248): Señale la opción correcta entre las siguientes características sobre el diseño de un ensayo clínico:

1. Un ensayo clínico controlado con un fármaco activo es de mejor calidad que un ensayo clínico controlado con placebo.
2. Cuando se dispone de controles históricos no es necesario realizar un ensayo clínico controlado.
3. Un estudio abierto se define por la ausencia de un grupo control.
4. La necesidad de un enmascaramiento doble ciego es mayor cuando la variable de medida es mortalidad.
5. La asignación aleatoria tiene a distribuir las variables pronósticas conocidas o desconocidas de forma equitativa a cada grupo de comparación.*

MIR 13 (10196) (197): En un estudio clínico para evaluar la eficacia de un nuevo medicamento en el tratamiento de la crisis de migraña (señale la CORRECTA):

1. Unos criterios de inclusión estrictos aumentan la validez externa del estudio.
2. Unos criterios de exclusión estrictos reducen la validez interna del estudio.
3. El control con un brazo placebo aumenta la validez, externa del estudio.
4. El enmascaramiento reduce la validez, interna del estudio.
5. La asignación aleatoria aumenta la validez interna del estudio.*



La asignación de los individuos a los diferentes grupos del estudio ha de ser aleatorizada, es decir, determinada por el azar

MIR 02 (7432): ¿Cuál de las siguientes características NO es propia de un ensayo clínico controlado?:

1. Intervención experimental.
2. Tratamiento asignado según el criterio del investigador.*
3. Participación voluntaria del sujeto.
4. Asignación aleatoria a las distintas posibilidades de tratamiento en estudio.
5. Enmascaramiento de la medicación.

La asignación aleatoria es la característica más importante para apoyar la relación causa-efecto (MIR).

Ha de aleatorizarse tras cumplir los criterios de selección y obtener el consentimiento informado (MIR).

MIR 01 (7190): En un ensayo clínico sin enmascaramiento la inclusión de pacientes se hace de la siguiente manera: se determina al azar el tratamiento que le corresponderá al siguiente sujeto, se comprueba que el paciente cumple los criterios de selección, se obtiene el consentimiento informado y se comienza el tratamiento. ¿Es correcta esta secuencia?:

1. Si, ya que es un estudio aleatorizado y se respeta la autonomía del paciente.
2. No, ya que no se garantiza la independencia entre el tratamiento asignado y las características de los pacientes.*
3. No, ya que no hay una "lista de randomización" previa al ensayo.
4. No, ya que el resultado se evaluará conociendo el tratamiento que recibe el paciente.
5. Si, a condición de que no se encuentren diferencias entre las características iniciales de los pacientes de ambos grupos de tratamiento.

MIR 08 (9003): Suponga que en el grupo experimental de un ensayo clínico con antiarrítmicos, la incidencia de eventos de interés (arritmias y muertes por causas cardíacas) se reduce de forma estadísticamente significativa con respecto al grupo control. Sin embargo, la mortalidad por todas las causas es superior en el grupo experimental. ¿Es correcto concluir a favor del fármaco experimental?:

1. No, ya que la mayor mortalidad global en uno de los grupos puede haber reducido las oportunidades de sufrir eventos de interés entre los pacientes a él asignados.*
2. Sí, ya que la mortalidad por causas no cardiovasculares no tiene nada que ver con el problema que estudia ese ensayo clínico.
3. Sí, si los dos grupos son homogéneos en cuanto al pronóstico antes de iniciar el tratamiento; no en caso contrario.
4. Sí, si el ensayo se diseñó para valorar diferencias en arritmias y muertes cardíacas.
5. Sólo si los resultados sobre los eventos de interés coinciden con los de otros estudios similares.

Para comprobar "a posteriori" que la asignación aleatoria ha sido bien realizada se debe comprobar que los diferentes grupos presentan características pronósticas comparables (MIR).

MIR 01 (7195): En un ensayo clínico controlado, para comprobar "a posteriori" que la asignación aleatoria ha sido bien realizada, se debe:

1. Calcular el error aleatorio de primera especie o de tipo I (α).
2. Calcular el error aleatorio de segunda especie o de tipo II (β).
3. Comprobar que los diferentes grupos presentan características pronósticas comparables.*
4. Calcular el valor de "p".
5. Comprobar la potencia del estudio.

La aleatorización estratificada es el método de elección cuando se pretende que un factor pronóstico se distribuya por igual en los dos grupos de tratamiento (MIR).

MIR 02 (7433): Le encargan el diseño de un ensayo clínico en el que es muy importante que un factor pronóstico se distribuya por igual en los dos grupos de tratamiento. El método de aleatorización que usted utilizaría es:

1. Aleatorización simple.
2. Aleatorización por bloques.
3. Aleatorización estratificada.*
4. Aleatorización centralizada.
5. Aleatorización ciega (ocultación de la secuencia de aleatorización).

MIR 04 (7956): Desea llevar a cabo el diseño de un ensayo clínico en el que es muy importante que en los dos grupos en comparación la presencia de dos factores concretos de riesgo se distribuya de igual manera en ambos grupos de estudio. Usted diseñaría un ensayo clínico con:

1. Aleatorización simple.
2. Aleatorización por bloques.
3. Aleatorización estratificada.*
4. Aleatorización central.
5. Aleatorización ciega.

MIR 06 (8538): ¿En qué circunstancias NO sería aceptable el uso de un placebo como control en un ensayo clínico destinado a evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento?:

1. Cuando la enfermedad sea aguda y no exista riesgo grave para el sujeto.
2. Cuando el ensayo clínico sea doble ciego.
3. Cuando la enfermedad tenga un curso no predecible y los tratamientos disponibles sean muy tóxicos.
4. Cuando la enfermedad sea muy grave y exista para ella un tratamiento eficaz.*
5. Cuando está previsto un tratamiento de rescate.

MIR 10 (9479): En un ensayo clínico la comparabilidad de los grupos experimental y control la determina:

1. El doble ciego.
2. La aleatorización.*
3. El tamaño de la muestra.
4. El análisis por intención de tratar.
5. El triple ciego.

MIR 11 (9715): Va a realizar un ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de dos tratamientos para dejar de fumar. Como cree que el sexo puede influir en el resultado, le gustaría asegurar que la proporción de hombres y mujeres es similar en los dos grupos de tratamiento. ¿Qué tipo de aleatorización utilizaría?:

1. Aleatorización por bloques.
2. Aleatorización estratificada.*
3. No es necesaria la aleatorización si aseguramos el correcto enmascaramiento del tratamiento.
4. Aleatorización por centros.
5. Aleatorización simple.

Ensayo clínico aleatorizado utiliza...

Muestreo consecutivo
(no probabilístico)

Asignación aleatoria
(a los grupos del ensayo)

E. TÉCNICAS DE ENMASCARAMIENTO:

El enmascaramiento se usa sobre todo para variables subjetivas (MIR) (dolor, etc.) y no es tan importante para variables objetivas (mortalidad).

La asignación aleatoria ofrece importantísimas ventajas: facilita que la comparación entre los dos tratamientos o intervenciones sea lo más imparcial posible, y permite la utilización de técnicas de enmascaramiento, con el fin de evitar sesgos de información (3MIR).



© Como Interneto MIR Asturias 2000

Las diferentes técnicas de enmascaramiento pretenden evitar los sesgos debidos a la subjetividad de los diferentes individuos en un estudio (participantes, médicos, analistas o farmacéuticos).

Existen tres tipos de técnicas de enmascaramiento:

- **Simple ciego:** el sujeto receptor desconoce lo que se le administra.

EFECTO HAWTHORNE

Si los sujetos que participan en un estudio son conocedores de ello, esto puede producir un condicionamiento con modificaciones sobre los resultados (MIR).

- **Doble ciego:** lo desconocen los sujetos participantes en el estudio y el investigador (2MIR).
- **Triple ciego:** lo desconocen también otras terceras personas relacionadas con el estudio como el farmacéutico que realiza la asignación o el estadístico que analiza los datos.

MIR 04 (7966): Para valorar la eficacia de un nuevo tratamiento en el mantenimiento de la remisión en pacientes con un brote moderado o grave de colitis ulcerosa, se ha diseñado un estudio cuya variable principal es la recaída de enfermedad un año después de iniciado el tratamiento. Si el estado actual del conocimiento de esta enfermedad indica la existencia de un tratamiento eficaz en esta indicación, señale cuál es el diseño ético y metodológicamente más adecuado para responder a la pregunta de investigación planteada:

1. Estudio de casos y controles (casos constituidos por enfermos nuevos, controles constituidos por pacientes históricos recogidos del archivo de historias clínicas).
2. Ensayo clínico de distribución aleatoria con dos grupos que comparan el fármaco experimental con placebo.
3. Estudio de cohortes anterógrado en el que se analiza la evolución de la enfermedad en dos grupos de pacientes tratados respectivamente con el tratamiento reconocido y el tratamiento experimental, sin intervención por parte del investigador en la distribución de los pacientes a cada grupo.
4. Ensayo clínico de distribución aleatoria con dos grupos en los que se compara el tratamiento experimental con el tratamiento eficaz previamente reconocido.*
5. Estudio de cohortes histórico en el que se recoge la evolución de dos grupos históricos tratados respectivamente con el tratamiento reconocido y el tratamiento experimental.

MIR 10 (9528): Se ha diseñado un ensayo clínico controlado en el que se compara la eficacia de dos medicamentos y en el que la variable principal de medida implica inevitablemente una valoración subjetiva del paciente o de un evaluador. ¿Cuál de las siguientes estrategias utilizaría para minimizar el riesgo de sesgos en la medida de la variable principal de eficacia?:

1. Enmascaramiento del tratamiento.*
2. Aumento del tamaño muestral.
3. Asignación aleatorizada de los pacientes a los dos grupos de tratamiento.
4. Consentimiento informado.
5. Diseño cruzado.

MIR 11 (9717): Un ensayo clínico "abierto" significa:

1. No requiere ingreso.
2. Pueden incluirse sujetos en el ensayo.
3. No existe grupo control.
4. No enmascarado.*
5. Sus resultados son extrapolables a la población general.

MIR 11 (9719): Cuando vamos a realizar un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego, ¿en qué consiste la técnica de doble simulación?:

1. Es un método de aleatorización para asegurarse de que los factores de confusión se distribuyen por igual entre los dos grupos de tratamiento.
2. Consiste en que el estadístico que vaya a analizar los datos no sepa el tratamiento que ha correspondido a cada paciente.
3. Es un diseño cruzado en el que al paciente se le administra cada vez un tratamiento sin que sepa en cada momento que fármaco le ha correspondido.
4. Es un método para calcular el tamaño de la muestra en el que se simula el efecto esperado con cada uno de los dos tratamientos.
5. Es un método de enmascaramiento donde todos los individuos reciben uno de los tratamientos (experimental o control) junto con el placebo del otro fármaco.*

MIR 12 (9951): ¿Cómo se denomina al ensayo clínico en el que los pacientes, los investigadores y los profesionales sanitarios implicados en la atención de los pacientes desconocen el tratamiento asignado?:

1. Enmascado.
2. Triple ciego.
3. Abierto.
4. Simple ciego.
5. Doble ciego.*

MIR 12 (9953): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre un ensayo clínico que evalúa la eficacia de un nuevo medicamento en el tratamiento de las crisis de migraña es FALSA?:

1. Podría emplearse un diseño cruzado.
2. Está justificado emplear placebo como brazo control si está previsto un tratamiento de rescate.
3. No es necesario que el estudio sea doble ciego.*
4. El ensayo debe llevarse a cabo inicialmente en adultos y posteriormente, si procede, realizar otros en ancianos y en población pediátrica.
5. La asignación a los grupos que se comparan debe ser aleatoria.

F. CONCURRENCIA:

El estudio es concurrente cuando los dos grupos se seleccionan, tratan y siguen durante el mismo periodo de tiempo, simultáneamente.

Si no es concurrente, el grupo control puede ser "histórico" (extraído de historias previas) (MIR) o "literario" (tomado de otras publicaciones). Cuando se emplea para la comparación un grupo histórico, la validez de las conclusiones exigirá presumir que las características de la población y todas las circunstancias implicadas fueron similares en el pasado. Sin embargo, esto raramente es cierto o, al menos, es muy difícil probarlo. Lo ideal es llevar a cabo un estudio con grupo control concurrente. Utilizar un grupo control histórico (no concurrente) en la comparación de ensayos clínicos aumenta el riesgo de cometer un sesgo de cointervención (MIR).

No confundir...	Con...
Grupo histórico (ensayo clínico): grupo control del ensayo clínico no concurrente con el grupo de tratamiento.	Estudio histórico o retrospectivo (estudio de cohortes): tipo de estudio analítico de cohortes en que el observador define los grupos según una exposición en el pasado.
Estudio concurrente: ambos grupos se seleccionan, tratan y siguen simultáneamente.	Estudio no concurrente: los grupos no son seguidos en el mismo tiempo, uno puede ser actual y otro histórico o literario.

MIR 05 (8229): Respecto a los sesgos que pueden aparecer en un ensayo clínico, se pueden tomar distintas medidas para evitarlos. Señale la respuesta INCORRECTA:

1. Para evitar el sesgo de selección (diferencias sistemáticas en los dos grupos de comparación) se debe ocultar la secuencia de aleatorización.
2. Para evitar diferencias sistemáticas en los cuidados recibidos por los dos grupos de comparación (sesgo de cointervención) se debe comparar con un control histórico.*
3. Para evitar una distribución no homogénea de los principales factores predictores, conocidos o no, de la variable de resultado, se asigna aleatoriamente a los participantes a cada grupo de tratamiento.
4. Para evitar diferencias sistemáticas en los abandonos, pérdidas o cumplimiento terapéutico entre los dos grupos de comparación (sesgo de atrición), se realiza un análisis por intención de tratar.
5. Para evitar el sesgo de información (diferencias sistemáticas en la evaluación de las variables de resultado entre los dos grupos de comparación), se realiza un enmascaramiento de la intervención.

MIR 07 (8747): De las siguientes situaciones clínicas indique en cuál podría estar más justificado el empleo de un estudio clínico con control histórico para evaluar la eficacia:

1. Hipertensión arterial.
2. Infección de vías respiratorias altas.
3. Cáncer de páncreas en estadio avanzado.*
4. Carcinoma basocelular cutáneo.
5. Dolor postoperatorio agudo después de extracción del tercer molar.

El cáncer de páncreas tiene una supervivencia media muy baja y por tanto existe una dificultad añadida para incluir otros pacientes con esc

MIR 11 (9714): Se desea conocer la utilidad de un medicamento que ya está comercializado en una indicación diferente a la autorizada, dado que se han publicado algunos casos de pacientes tratados que han mostrado resultados prometedores. ¿Cuál de los siguientes diseños ofrecerá la mayor evidencia científica?:

1. Ensayo clínico abierto, prospectivo, paralelo, controlado con placebo en la nueva indicación, con 60 pacientes por brazo de tratamiento.
2. Estudio observacional prospectivo en 300 pacientes seguidos durante un mínimo de 2 años.
3. Meta-análisis de los datos publicados hasta el momento.
4. Estudio retrospectivo de casos y controles en los últimos 2 años.
5. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con el tratamiento estándar de esa indicación en 60 pacientes por brazo de tratamiento.*

MIR 11 (9761): ¿Cuál sería el diseño más adecuado para evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento para detener la progresión de la enfermedad de Alzheimer leve-moderada?:

1. Ensayo clínico aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo, de 2 años de tratamiento.*
2. Ensayo clínico con control histórico de 4 años de tratamiento.
3. Estudio retrospectivo de casos y controles.
4. Estudio observacional de seguimiento prospectivo durante 5 años.
5. Ensayo clínico aleatorizado, abierto, comparado con el tratamiento estándar, de 6 meses de tratamiento.

Buscando un ensayo clínico ideal...

- Criterios de inclusión (según protocolo).
- Consentimiento informado.
- Experimental.
- Aleatorizados.
- Enmascaramiento.
- Concurrente.
- Dos o más grupos comparables.
- Análisis por intención de tratar.

2.2. Muestras

A. ESTUDIO EN PARALELO (MUESTRAS INDEPENDIENTES):

Cada individuo recibe un único tratamiento independiente del otro y los resultados obtenidos en los grupos se comparan entre sí.

MIR 09 (9243): Indique en cuál de los siguientes tipos de estudio la asignación de los pacientes a los distintos grupos objeto de estudio, está "controlada" por el investigador:

1. Ensayo clínico de grupos paralelos.*
2. Estudio de casos y controles.
3. Estudio de cohortes.
4. Estudio transversal.
5. Estudio con controles históricos.

MIR 11 (9718): Se está planificando un ensayo clínico en Fase III para evaluar la eficacia, en términos de erradicación microbológica, de una nueva fluorquinolona en pacientes con infección del tracto urinario. ¿Cuál de los siguientes diseños es el más apropiado?:

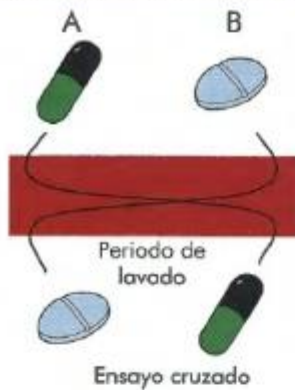
1. Diseño factorial.
2. Paralelo, abierto, controlado con placebo.
3. Paralelo, aleatorizado, doble ciego, controlado con otro antibiótico activo frente a Gram negativos.*
4. Cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con otro antibiótico activo frente a Gram negativos.
5. Cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

B. ENSAYO CLÍNICO CRUZADO (MUESTRAS APAREADAS)

(MIR):

Cada individuo recibe ambos tratamientos secuencialmente - primero uno y después el otro-, por lo que un ensayo clínico cruzado no podrá ser al mismo tiempo un estudio en paralelo

(MIR). A diferencia del estudio en paralelo, en el análisis estadístico de un diseño de grupos cruzados deben tenerse en cuenta los factores tiempo, tratamiento y secuencia (MIR).



En un ensayo cruzado ambos grupos reciben los dos tratamientos de forma secuencial, evitándose el efecto residual de uno sobre otro fármaco, mediante un periodo intermedio de lavado o blanqueo. Un ensayo cruzado no puede ser, por tanto, un estudio de grupos paralelos al mismo tiempo

MIR 00 Familia (6699): Si se quiere realizar un ensayo clínico de diseño cruzado, el estudio NO podrá ser al mismo tiempo:

1. De fase II.
2. Con asignación aleatoria.
3. De grupos paralelos.*
4. De tamaño de muestra predeterminado.
5. Enmascarado.

MIR 02 (7437): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es propia del ensayo clínico de diseño cruzado, y no del diseño de grupos paralelos?:

1. Cada participante recibe una de las opciones del estudio.
2. Existe una mayor variabilidad entre poblaciones participantes que en el otro diseño, lo que modifica el tamaño muestral.
3. En el análisis estadístico deben tenerse en cuenta los factores tiempo, tratamiento y secuencia.*
4. El periodo de lavado se encuentra únicamente al inicio de la experiencia.
5. El número de participantes es mayor que en el otro diseño

MIR 03 (7697): ¿Cuál de los siguientes estudios es aquel en el cual los participantes reciben todas las opciones en estudio en diferentes momentos a lo largo de la experiencia?:

1. Ensayo de diseño cruzado.*
2. Ensayo de grupos paralelos.
3. Ensayo de diseño factorial.
4. Ensayo clínico enmascarado.
5. Ensayo clínico secuencial.

En el ensayo clínico cruzado, la mitad de los pacientes reciben los tratamientos en secuencia $A \rightarrow B$ y la otra mitad en secuencia $B \rightarrow A$, con un periodo de blanqueo entre ambos fármacos para evitar posibles influencias de un tratamiento sobre el otro (2MIR). El "cruce" de fármacos y el periodo de blanqueo, intentan evitar el efecto secuencia o efecto residual, que es el condicionamiento que el primer fármaco podría ejercer sobre el efecto del segundo.

MIR 03 (7706): En un ensayo clínico cruzado de dos periodos ¿cuál es la consecuencia de que el efecto residual de ambas intervenciones no sea igual?:

1. Que hay que recurrir a técnicas estadísticas multivariantes.
2. Ninguna, precisamente en esta circunstancias es cuando este tipo de ensayo plantea mayores ventajas.
3. Que el efecto del fármaco usado en segundo lugar depende del efecto del fármaco, administrado en primer lugar.
4. Que habrá que usar en segundo lugar el fármaco con un efecto residual más largo, para evitar que su efecto interfiera con el de la otra intervención.
5. Que ya no es posible utilizar a cada sujeto como su propio control, con lo que el tamaño muestral puede hacerse insuficiente.*



En el ensayo cruzado se utiliza un periodo de blanqueo para evitar el efecto del primer fármaco sobre el segundo

No se puede realizar un ensayo clínico cruzado cuando el efecto de uno de los tratamientos es irreversible (MIR).

MIR 01 (7196): ¿En cuál de los siguientes casos NO es posible realizar un ensayo clínico cruzado de dos periodos?:

1. Cuando la situación clínica del paciente es estable con el paso del tiempo.
2. Cuando el efecto de las intervenciones se puede medir tras un breve periodo de tratamiento.
3. Cuando el efecto de alguno de los tratamientos no es reversible.*
4. Cuando el efecto de las intervenciones depende de la hora del día en que se administran.
5. Cuando ambas intervenciones tienen un efecto residual idéntico.

El diseño cruzado sólo puede utilizarse en enfermedades crónicas relativamente estables y en las que los resultados de una intervención desaparezcan de forma rápida

MIR 04 (7960): En un estudio en fase III para evaluar la eficacia bacteriológica, en pacientes con neumonía, de un antibiótico, ¿cuál de los siguientes diseños considera más adecuado?:

1. Secuencial.
2. Paralelo, ciego, controlado con placebo.
3. Paralelo, aleatorizado, controlado con otro antibiótico.*
4. Cruzado, aleatorizado, ciego, controlado con otro antibiótico.
5. Cruzado, aleatorizado, ciego, controlado con placebo.

Un inconveniente en el ensayo clínico cruzado es el efecto periodo: dado que cada paciente se observa en dos periodos distintos, posibles fluctuaciones o cambios en el comportamiento de la enfermedad pueden desfigurar los resultados.

El ensayo clínico cruzado es poco aplicable en el caso de que la duración de la intervención o el tiempo hasta la evaluación de la respuesta desde la intervención sea prolongado. Está más indicado cuando la intervención es breve y la evaluación inmediata.

El periodo de blanqueo nos ofrece:

la ventaja de evitar el efecto secuencia o residual (influencia de fármaco A en B, o en placebo), y el inconveniente de la posibilidad de un efecto periodo (la enfermedad puede variar en su comportamiento y coincidir con el cruce de fármacos, interpretándose erróneamente como efecto de los fármacos)

MIR 04 (7964): ¿Cuál de las siguientes características del diseño cruzado de un ensayo clínico es FALSA?:

1. Necesita menor número de pacientes que uno paralelo.
2. La variabilidad interindividual de la respuesta es menor que en uno paralelo.*
3. El estudio se encuentra más influido por los abandonos que uno paralelo.
4. Se utilizan técnicas estadísticas para datos apareados.
5. No pueden utilizarse variables de evaluación definitivas.

MIR 06 (8485): ¿Qué diseño sería **INADECUADO** en un ensayo clínico para evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento antibiótico en una **infección aguda** con parámetros objetivos de respuesta clínica?:

1. Controlado que compara el nuevo antibiótico asociado al tratamiento estándar versus el tratamiento estándar más placebo, aleatorizado, paralelo, doble ciego.
2. **Aleatorizado, cruzado, comparado con el tratamiento antibiótico habitual.** *
3. Doble ciego, aleatorizado, paralelo, controlado con el tratamiento antibiótico habitual.
4. Aleatorizado, no ciego, con otro antibiótico estándar como control y paralelo.
5. Aleatorizado, tratamiento estándar como control, paralelo y simple ciego.

MIR 06 (8488): ¿En cuál de las siguientes entidades sería más fácil realizar un ensayo clínico con **diseño cruzado**?:

1. Fármaco para la prevención de migraña.
2. **Analgésico en el síndrome premenstrual.** *
3. Estudio de una vacuna antigripal.
4. Antiagregante en la prevención de embolias.
5. Antibiótico para el tratamiento de una otitis.

MIR 08 (9007): Los ensayos clínicos de diseño cruzado:

1. Reclutan un número de pacientes superior al de un diseño paralelo con objetivo similar.
2. **Todos los pacientes reciben todos los tratamientos estudiados.** *
3. No emplean placebo.
4. No requieren consentimiento informado del sujeto.
5. No suelen incluir periodos de lavado.

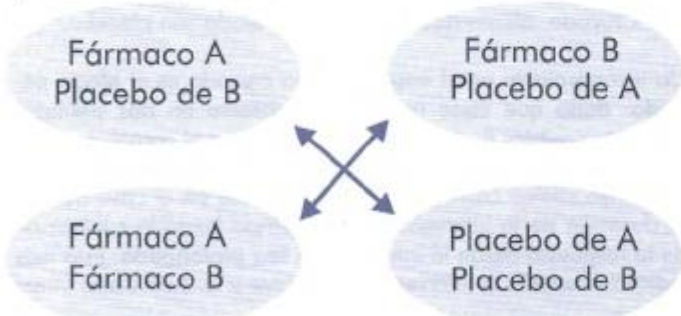
C. DISEÑO FACTORIAL:

Otro tipo posible de ensayo clínico. Se emplea cuando se desea dar respuesta a **dos o más hipótesis en el mismo estudio**, y es de gran utilidad cuando se pretende analizar el efecto de posibles interacciones entre dos intervenciones.

Se procede, por ejemplo, designando cuatro grupos para el estudio simultáneo de dos fármacos A y B:

- a un grupo se le administra **A + placebo de B**,
- a otro grupo **B + placebo de A**,
- a otro grupo **A + B**,
- al último placebo de A + placebo de B.

Esto permitiría evaluar el efecto simultáneo de A y B en el supuesto de que, por ejemplo, **se potenciasen**.



En los diseños factoriales pueden valorarse interacciones entre distintas variables.

Miden interacciones...

Diseño factorial: tipo de ensayo clínico en que se valoran interacciones entre los **distintos fármacos y placebos** del estudio.

Análisis multivariante: tipo de prueba de contraste de hipótesis que valora las interacciones entre los **distintas variables (factores de riesgo)** que puedan asociarse a la enfermedad. Controla **factores de confusión**.

MIR 05 (8223): ¿Cuál sería el diseño más adecuado para evaluar el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular de un fármaco antagonista de los receptores de angiotensina (eprosartan) y de la vitamina E y de su combinación en pacientes de alto riesgo?:

1. Un estudio aleatorizado y doble-ciego, con diseño paralelo de tres brazos, de tal forma que los pacientes se asignan aleatoriamente a recibir tratamiento con eprosartan, vitamina E o placebo.
2. Un estudio aleatorizado y doble-ciego, con diseño cruzado en el que los pacientes primero son tratados con eprosartan o placebo durante 1 año y después son tratados con vitamina E o placebo durante otro año.
3. Un estudio de cohortes en el que los pacientes que tienen una dieta rica o pobre en vitamina E se asignan aleatoriamente a ser tratados con eprosartan o placebo.
4. **Un ensayo clínico paralelo con diseño factorial de 2x2 en el que cada paciente se asigna aleatoriamente a recibir, por un lado eprosartan o placebo, y por otro lado vitamina E o placebo.** *
5. Es mejor hacer dos ensayos clínicos separados, uno para eprosartan y otro para vitamina E, cada uno de ellos con un diseño paralelo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo.

MIR 06 (8486): Usted desea diseñar un estudio para evaluar en el tratamiento de la hipertensión la combinación de un IECA y un diurético, ambos a dos niveles de dosis, y su comparación con placebo; el diseño que usted consideraría más eficiente es:

1. Un estudio cruzado administrando a cada uno de los pacientes dosis crecientes de los fármacos.
2. **Un estudio factorial.** *
3. Un estudio secuencial.
4. Un diseño de Zelen sería el más apropiado.
5. Ninguno de ellos es adecuado.

Zelen diseñó un ensayo clínico en el que primero se aleatoriza y posteriormente se solicita el consentimiento a los que reciben el tratamiento experimental o el placebo, pero no a los que reciben el tratamiento clásico o estándar.



Marvin Zelen

D. DISEÑO SECUENCIAL:

Los sujetos del grupo experimental y control se disponen por pares (uno recibe el tratamiento a estudio y otro la intervención de referencia, por ejemplo), y su resultado **debe poder evaluarse inmediatamente** después de haber sido realizado. Este tipo de diseño se pretende **minimizar el número de pacientes** a incluir en el estudio, ya que la decisión de continuar reclutando individuos se basa en el resultado obtenido en los que ya se encuentran en él.

Así el **tamaño muestral**, tradicionalmente establecido a priori (ensayos cruzado y paralelo, de diseño factorial, enmascarado (MIR)), no está predeterminado en el diseño secuencial sino que se define en función de las diferencias observadas durante el **arrollado del estudio (2MIR)**.

MIR 00 Familia (6700): De los siguientes diseños de ensayos clínicos, indique aquel en el que el tamaño de la muestra NO está predeterminado, sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo de la experiencia:

1. Ensayo cruzado.
2. Ensayo de diseño factorial.
3. Ensayo de diseño secuencial.*
4. Ensayo de grupos paralelos.
5. Ensayo enmascarado.

MIR 02 (7434): ¿Cuál de los siguientes tipos de diseños NO necesita un cálculo previo del tamaño de la muestra, sino que éste se define en función de las diferencias observadas durante el desarrollo del estudio?

1. Ensayo clínico secuencial.*
2. Ensayo clínico cruzado.
3. Ensayo de grupos paralelos.
4. Ensayo de diseño factorial.
5. Ensayo clínico enmascarado.

MIR 05 (8230): ¿Qué es un ensayo clínico secuencial?:

1. Un ensayo para cuya realización es necesario conocer los resultados de estudios previos más básicos.
2. Un ensayo en que la decisión de reclutar al siguiente paciente, por de pacientes o bloque de pacientes depende de la diferencia entre tratamientos obtenido hasta ese momento.*
3. Un ensayo en que la fecha de comienzo y finalización es distinta para cada paciente, dependiendo de la disponibilidad de sujetos con los criterios de selección pertinentes.
4. Un ensayo con ventajas éticas ya que en caso de empate entre tratamientos es el azar el que decide a que grupo se asigna cada nuevo paciente, mientras que en caso de que hasta el momento haya un tratamiento aparentemente superior, es ese precisamente el que reciben los nuevos pacientes.
5. Un ensayo que está perfectamente incardinado dentro del programa de desarrollo de un nuevo tratamiento.

2.3. Actitud

Un ensayo clínico con criterios de exclusión muy estrictos que definan una población muy homogénea y con escasa variabilidad se denomina ensayo explicativo.

Si por el contrario los criterios son amplios de modo que se incluyen asientes parecidos a los que se ven en la práctica diaria, el ensayo es de tipo pragmático.

MIR 01 (6919): Un ensayo clínico que tiene unos criterios de inclusión amplios, en el que se incluyen enfermos parecidos a los que se ven en la asistencia rutinaria se denomina:

1. Ensayo cruzado.
2. Ensayo explicativo.
3. Ensayo pragmático.*
4. Ensayo secuencial.
5. Ensayo postcomercialización.

MIR 03 (7756): Los ensayos clínicos pragmáticos se reconocen por una de las siguientes características:

1. El efecto del tratamiento se evalúa en las condiciones más experimentales posibles.
2. Los pacientes que se incluyen en estos ensayos clínicos son muy homogéneos.
3. Las pautas de tratamiento son fijas para todos los sujetos.
4. En estos ensayos se intenta que los sujetos que se incluyen sean muy parecidos a los pacientes que se ve en la práctica clínica.*
5. El enmascaramiento de las diferentes opciones terapéuticas juega un papel fundamental en la evaluación de la eficacia de los tratamientos.

MIR 06 (8483): Según lo cercano o alejado de la práctica habitual, se pueden distinguir dos tipos de ensayos clínicos, los explicativos y los pragmáticos, que presentan características diferentes. Señale la respuesta INCORRECTA:

1. Los estudios explicativos tienen unos criterios de inclusión muy laxos para poder completar el reclutamiento lo antes posible.*
2. Los estudios pragmáticos intentan remedar la práctica clínica habitual por lo que incluyen muestras grandes y heterogéneas.
3. En los estudios pragmáticos el análisis estadístico suele ser por intención de tratar y en los explicativos por protocolo.
4. Los estudios explicativos se suelen realizar en las fases I, II y III precoz, y los estudios pragmáticos en la fase III tardía y en la IV.
5. En los estudios explicativos el enmascaramiento de los tratamientos es muy importante.

MIR 07 (8746): Al contrario que los estudios de eficacia, que se realizan en condiciones experimentales ideales, los ensayos clínicos de efectividad pretenden evaluar el valor de un nuevo tratamiento en condiciones lo más parecidas a las que tienen lugar en la práctica clínica habitual. Este tipo de ensayos clínicos para la evaluación de la efectividad se denominan:

1. Ensayos clínicos multicéntricos.
2. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y paralelos.
3. Ensayos clínicos post-comercialización.
4. Ensayos clínicos pragmáticos.*
5. Diseños de cohorte amplia.

MIR 08 (9000): ¿Cuál de las siguientes características es propia de los ensayos clínicos pragmáticos o naturalísticos?:

1. Evalúa la efectividad de las intervenciones más que su eficacia.*
2. Necesita un número menor de pacientes que los ensayos clínicos explicativos.
3. Incluye una población muy homogénea.
4. Tiene unos criterios de inclusión muy estrictos.
5. Tiene menor validez externa que los ensayos clínicos explicativos.

2.4. Análisis de resultados

A. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR (3MIR):

En el desarrollo de un ensayo clínico pueden surgir desviaciones del protocolo que han de ser tenidas en cuenta en la fase de análisis. Veamos dos ejemplos:

a. FALLOS DE CUMPLIMIENTO:

El paciente no cumple con la intervención asignada (no toma el fármaco). Frente a este problema, se podría pensar en excluir del análisis a los no cumplidores (para "no alterar" el estudio, ya que "no tomaron el fármaco"). Sin embargo, el incumplimiento podría estar asociado sistemáticamente a sujetos de determinadas características en los distintos grupos, e introducir sesgos en la comparación si estos individuos se excluyen. Por este motivo, no se recomienda en general la exclusión de no cumplidores en el análisis (2MIR).

b. TRASPASADOS O TRANSFERIDOS:

Se trata de sujetos que, por distintas razones, acaban recibiendo la intervención del grupo que no les corresponde. Nuevamente, si se eliminan del análisis estos sujetos se rompe la comparabilidad inicial entre los grupos, establecida por la asignación aleatoria.

Para el manejo de estas dos situaciones, el análisis por intención de tratar se considera probablemente la mejor estrategia frente a un "análisis por protocolo". Se trata de realizar el seguimiento y la evaluación de todos los sujetos, e incluirlos en el análisis en el grupo al que fueron asignados inicialmente, independientemente de la intervención que recibieran en la práctica (3MIR).



repeMIR

Se recomienda realizar un análisis por intención de tratar consistente en realizar el seguimiento y la evaluación de todos los sujetos, e incluirlos en el análisis en el grupo al que fueron asignados inicialmente, independientemente de la intervención que recibieran en la práctica. (5+)

B. ANÁLISIS POR PROTOCOLO

Por el contrario, en el análisis por protocolo, o de casos válidos, se incluye en el análisis únicamente a los pacientes que hayan completado el estudio, de los que se disponga de todos los datos previstos y en los que no se hayan observado irregularidades o alteraciones del protocolo (MIR).

MIR 01 (7187): Cuando en los resultados de un ensayo clínico se especifica que se ha realizado un análisis por intención de tratamiento o intención de tratar, ¿qué población se incluye en dicho análisis?:

1. Todos los pacientes que no han abandonado el estudio por acontecimientos adversos.
2. Todos los pacientes que fueron aleatorizados.*
3. Todos los pacientes que han completado el seguimiento previsto.
4. Todos los pacientes que han completado el tratamiento a estudio.
5. Todos los pacientes que no han abandonado por ineficacia.

MIR 04 (7957): En relación con el análisis e interpretación de los resultados de un ensayo clínico, señale la correcta:

1. La definición de subgrupos de pacientes durante el análisis permiten conocer la eficacia de un fármaco en estos subgrupos con plena validez si existe un error alfa suficientemente bajo.
2. Las comparaciones múltiples aumentan la eficiencia de los ensayos clínicos porque aumentan la posibilidad de encontrar diferencias entre los tratamientos en comparación.
3. Los ensayos clínicos que no encuentran diferencias entre los tratamientos se deben interpretar como demostración de la igualdad de eficacia entre los mismos.
4. El denominado "análisis por protocolo" puede incurrir en sesgos debidos a las pérdidas durante el estudio.*
5. El tipo de análisis estadístico debe decidirse a la vista de los resultados obtenidos en el estudio, lo que permite aplicar el más adecuado.

MIR 05 (8225): Si en los resultados de un ensayo clínico se especifica que se ha realizado un análisis por intención de tratar ¿qué población se incluye en dicho análisis?:

1. Todos los pacientes aleatorizados, aunque no hayan completado el estudio.*
2. Todos los pacientes que no han abandonado el estudio por acontecimientos adversos.
3. Todos los pacientes que han completado el seguimiento previsto.
4. Todos los pacientes que han completado el tratamiento del estudio.
5. Todos los pacientes que han recibido más del 80% del tratamiento y que han completado el seguimiento hasta la última visita.

MIR 12 (9952): En los ensayos clínicos con frecuencia se analizan los datos según el principio de "análisis por intención de tratar" lo que significa que:

1. Se analizan sólo los datos de los pacientes que terminan el estudio.
2. Se analizan sólo los datos de los pacientes que cumplen el protocolo.
3. Se excluyen del análisis a los pacientes que abandonan el estudio por presentar efectos adversos.
4. Se analizan los datos de todos los pacientes como pertenecientes al grupo al que fueron asignados, con independencia del tratamiento que hayan recibido.*
5. Se excluyen a los pacientes que abandonan el estudio por cualquier motivo antes de finalizar el estudio.

C. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (MIR):

Consiste en realizar un estudio de los resultados en subconjuntos de los grupos tratados, con el fin inicial de definir mejor algún efecto en particular. En algunas ocasiones pueden definirse subgrupos por características basales de los pacientes, es decir, medidas antes de la aleatorización y que el tratamiento

NO PUEDA MODIFICAR¹, como el sexo, la edad, el tratamiento precoz de un cuadro clínico, la gravedad de la enfermedad, etc. Sin embargo, y en general, no es correcto estudiar la interacción entre la intervención y un factor mediante contrastes de hipótesis independientes dentro de los subgrupos formados en función de los valores de dicho factor (5MIR).

Ej: estimar la magnitud del efecto del tratamiento en sujetos no cumplidores, una vez que el análisis por intención de tratar ha revelado un beneficio global. El análisis de subgrupos puede llevar a conclusiones erróneas (5MIR), ya que tiene un carácter exploratorio, sirve para generar nuevas hipótesis pero no para confirmarlas (MIR). Un ejemplo típico es el análisis explicativo, que analiza sólo los subgrupos de individuos que cumplieron bien la intervención.



No análisis de subgrupos



repeMIR

Deben evitarse los análisis secundarios a partir del análisis de subgrupos que han podido formarse en función de la propia respuesta al factor del estudio. El análisis de subgrupos tiene un carácter exploratorio, es decir, sirve para generar nuevas hipótesis pero no para confirmarlas. (5+)

Ante...	Se recomienda...
Fallos de tratamiento	Análisis por intención de tratar
Sujetos trasferidos a un grupo que no le corresponde	Análisis por intención de tratar
Análisis de subgrupos (análisis explicativo en individuos cumplidores...)	NO SE RECOMIENDA

MIR 00 Familia (6701): Suponga que en la lectura de un ensayo clínico en que se han incluido 50 pacientes por grupo, observa usted que los resultados se refieren a 47 pacientes en un grupo y 42 en el otro. Con respecto a los pacientes que faltan, el autor comunica que fueron retirados por no seguir el tratamiento y que no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto al porcentaje de pérdidas de pacientes. ¿Cómo cree que podría afectar este hecho a los resultados del ensayo?:

1. De ninguna forma, ya que no se pueden estudiar los efectos de los tratamientos en pacientes que no los reciben.
2. La validez del estudio podría ser dudosa, ya que la pérdida de pacientes tal vez esté relacionada con los efectos de los tratamientos.*
3. De ninguna forma si en el diseño del estudio se habían previsto las pérdidas y, por tanto, se incluyó un número de pacientes mayor para compensarlas.
4. Aumentando la probabilidad de un resultado negativo falso al reducirse la muestra, pero sin que este hecho aumente las posibilidades de sesgos.
5. Si el estudio era a doble ciego, el hecho no tiene importancia, pero si el investigador conocía el tratamiento de cada paciente, entonces pudo haber sesgado los resultados.

¹ Aun así, el análisis es problemático porque suele carecer de poder estadístico para demostrar con claridad un efecto en el subgrupo en cuestión y para demostrar que el efecto es diferente del observado en el conjunto del estudio.



MIR 00 Familia (6703): En el análisis principal de un ensayo clínico sobre la prevención de la Hipocalcemia neonatal mediante la administración de vitamina D durante la gestación a la madre, se encuentra que los hijos de madres suplementadas tienen mayor calcemia. Pero cuando, en un análisis secundario, se estudian por separado los niños alimentados artificialmente y los que reciben lactancia natural, sólo hay diferencias significativas en el primer subgrupo. ¿Cuál de estas interpretaciones del hecho es correcta?:

1. No es correcto estudiar la interacción entre la intervención y un factor mediante contrastes de hipótesis independientes dentro de los subgrupos formados en función de los valores de dicho factor. Por tanto, este estudio no aclara si el efecto de la vitamina D depende del tipo de lactancia.*
2. La vitamina D sólo es eficaz en caso de lactancia artificial.
3. Es dudosa la eficacia de la vitamina D, ya que los resultados del estudio carecen de consistencia interna.
4. En caso de lactancia natural la vitamina D es también eficaz, pero su eficacia no se detecta ya que al formar subgrupos se reduce el número de pacientes estudiados.
5. El análisis de subgrupos es impropio en este estudio, ya que sólo se debe hacer cuando en los resultados globales no hay diferencias estadísticamente significativas y con la finalidad de aprovechar al máximo los resultados del estudio.

MIR 00 (6922): Se trató con antioxidantes a 19 pacientes con pancreatitis crónica; se pudo estudiar la evolución del dolor durante un año en 14 sujetos; entre ellos hubo 10 que siguieron bien el tratamiento y que tuvieron una mejoría con respecto a la situación inicial estadísticamente significativa y 4 pacientes que tomaron mal la medicación y que no alcanzaron tal mejoría. ¿Cuál de las siguientes interpretaciones del estudio es correcta?:

1. Los antioxidantes son eficaces y lo hallado es lógico, ya que no pueden ejercer su efecto en quienes no los toman.
2. Este estudio puede no ser válido, ya que no es doble ciego.
3. Este estudio puede no ser válido, ya que basa las conclusiones en los resultados de un grupo que se puede haber formado en función de la propia respuesta al tratamiento de los pacientes.*
4. Aunque el número de pacientes es pequeño, lo inocuo del tratamiento y la consistencia de los resultados aconsejan prescribir antioxidantes en la pancreatitis crónica.
5. Este estudio puede no ser válido, ya que se basa en muy pocos pacientes.

La existencia de una diferencia entre los tratados puede no deberse a los mismos, sino al diferente perfil de los sujetos que sí lo siguieron respecto de los que no lo siguieron. Es decir, no podemos estar seguros de que esas diferencias sean por el tratamiento. No podemos analizar este subgrupo.

MIR 02 (7440): Respecto al análisis de los datos en un ensayo clínico, señale cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:

1. Se debe hacer el máximo número de análisis intermedios posible para la variable principal porque así se aumenta la probabilidad de obtener un resultado positivo en el ensayo.*
2. En el análisis final de los resultados, lo primero que debemos hacer es comparar las características basales de los dos grupos para comprobar que son homogéneos.
3. En los ensayos clínicos de fase III el análisis por intención de tratar (análisis de todos los sujetos según la asignación aleatoria) habitualmente es más adecuado que el análisis por protocolo (análisis de los casos válidos).
4. En los ensayos clínicos a veces se encuentran diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente relevantes.
5. El análisis de subgrupos tiene un carácter exploratorio, es decir, sirve para generar nuevas hipótesis pero no para confirmarlas.

MIR 04 (7958): En cuanto a los análisis intermedios, en el análisis estadístico de un ensayo clínico, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. La realización de múltiples análisis intermedios aumenta el riesgo de cometer un error de tipo I, es decir, de obtener un resultado falso positivo.
2. El número de análisis intermedios que se van a realizar debería estar previsto en el protocolo del estudio.
3. Los análisis intermedios están justificados por motivos éticos, económicos y prácticos.
4. Se debe hacer el máximo número de análisis intermedios posible para la variable principal porque así se aumenta la probabilidad de obtener un resultado positivo en el ensayo.*
5. La realización de análisis intermedios puede alterar el curso del estudio.

MIR 07 (8745): En relación con el diseño y realización de un ensayo clínico, señale la respuesta INCORRECTA:

1. El denominado "análisis por protocolo" puede incurrir en sesgos debidos a las pérdidas durante el estudio.
2. Los estudios con controles históricos tienden a sobrevalorar la eficacia del fármaco experimental.
3. En el análisis de un ensayo clínico se debe hacer el máximo número posible de análisis intermedios de la variable principal porque así se aumenta la probabilidad de obtener un resultado positivo en el ensayo.*
4. El ensayo clínico controlado y aleatorizado se considera el diseño con mayor fortaleza para determinar la eficacia de una intervención.
5. El ensayo clínico cruzado es muy sensible a las pérdidas de sujetos durante la realización del mismo.

MIR 07 (8749): Se compara la utilidad de dos fármacos activos, A y B, en un ensayo clínico cuya variable principal es la reducción de la mortalidad asociada al infarto agudo de miocardio. Los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la mortalidad, pero el análisis de 10 variables secundarias muestra que en una de ellas (la reducción de la estancia media hospitalaria post-infarto), el fármaco A es superior al B. ¿Qué actitud tomaría ante estos resultados?:

1. Formular una nueva hipótesis basada en los resultados observados en las variables secundarias significativas y planificar un nuevo ensayo clínico.*
2. Ajustar los resultados de mortalidad por las diferencias observadas en la estancia media hospitalaria.
3. Añadir la indicación de disminución de la estancia media hospitalaria en la ficha técnica del fármaco A.
4. Realizar un análisis por subgrupos de pacientes para determinar si la mortalidad está disminuida en alguno de ellos.
5. Agrupar las variables secundaria y primaria en una única variable combinada.

2.5. Estudios de equivalencia

Cuando un ensayo clínico busca demostrar que un tratamiento es superior a un placebo o a otro tratamiento, se llama ensayo clínico de superioridad (el "de toda la vida").

Por el contrario en un ensayo clínico de equivalencia o no-inferioridad se busca demostrar que un nuevo tratamiento no es peor que el tratamiento estándar conocido hasta el momento.

En los estudios de no-inferioridad establecemos un límite delta (δ) de no-inferioridad, que consiste en la diferencia entre el tratamiento nuevo y el antiguo que consideramos clínicamente irrelevante. Tras finalizar el estudio, si encontramos que los límites del intervalo de confianza de la diferencia entre tratamiento se encuentra entre $-\delta$ y $+\delta$, podemos concluir que los tratamientos tienen efectos terapéuticos equivalentes.

Para el cálculo de δ es necesario estimar con la mayor precisión posible la magnitud del efecto placebo (MIR), si existiese, y la magnitud del efecto del tratamiento de referencia en la población diana (MIR).

Para el cálculo del tamaño muestral se utiliza δ como máxima diferencia que se desea detectar, de modo que el estudio tenga la suficiente potencia estadística para detectar una diferencia igual o mayor (MIR).

El análisis por intención de tratar dificulta encontrar un resultado estadísticamente significativo, por lo que se usa en los ensayos clínicos convencionales. Pero en los estudios de no-inferioridad nos interesa que sea difícil encontrar una equivalencia estadística, es decir que sea fácil encontrar una diferencia, (para que nos arroje un resultado negativo y el ensayo sea muy estricto). Por eso en los estudios de equivalencia es preferible el análisis por protocolo (MIR).

MIR 03 (7705): En el diseño de un ensayo clínico cuyo objetivo es demostrar que una nueva estrategia terapéutica no es peor que otra existente (estudio de no-inferioridad) son correctas todas las afirmaciones siguientes EXCEPTO una. Indique cuál:

1. Debe establecerse a priori la diferencia entre tratamientos que aceptaríamos como clínicamente irrelevante (delta o límite de no inferioridad).
2. El estudio debe diseñarse de forma que fuese capaz de detectar diferencias relevantes entre los tratamientos evaluados, si éstas existiesen.
3. Para el cálculo del límite de no-inferioridad debe estimarse con la mayor precisión posible la magnitud del efecto placebo, si existiese, en la población diana.
4. Para el cálculo del límite de no-inferioridad debe estimarse con la mayor precisión posible la magnitud del efecto del tratamiento de referencia en la población diana.
5. El análisis por intención de tratar es el único que se considera válido en los estudios de no-inferioridad.*

MIR 07 (8752): En relación a los estudios de bioequivalencia, señale la respuesta INCORRECTA:

1. Para que se autorice la comercialización de un medicamento genérico suele ser necesario realizar un estudio de bioequivalencia en voluntarios sanos.
2. El objetivo de los estudios de bioequivalencia es demostrar que dos formulaciones del mismo principio activo tienen la misma eficacia clínica.*
3. Las dos formulaciones a comparar deben de tener la misma composición cualitativa y cuantitativa en cuanto a principio activo, para que el producto pueda comercializarse.
4. Se suele emplear un diseño cruzado, de manera que un grupo de sujetos recibe primero la formulación de referencia y luego la del producto genérico, y el otro grupo la secuencia inversa.
5. La variable principal de evaluación se basa en la cuantificación plasmática (o urinaria) del principio activo, tras la administración de las dos formulaciones.

MIR 09 (9247): En un ensayo clínico comparativo se establece una hipótesis de no-inferioridad de un fármaco experimental con respecto a un fármaco control activo con un límite de no-inferioridad (límite clínicamente relevante) del -3% en la diferencia de porcentajes de pacientes curados, el cual se considera aceptable y justificado. El porcentaje de pacientes curados al final del estudio resulta ser del 85% con el fármaco experimental y del 84% en el grupo control (diferencia absoluta: +1%; intervalo de confianza al 95% bilateral de -2,9% a +4,9%). Bajo las condiciones del estudio, señale la respuesta correcta:

1. El estudio demuestra la no-inferioridad del fármaco control con respecto a fármaco experimental.
2. El estudio demuestra que el fármaco experimental es superior al fármaco control.
3. El estudio es inconcluyente.
4. El fármaco experimental es no-inferior comparado con el fármaco control.*
5. El fármaco experimental y el control son equivalentes.

MIR 10 (9481): En un ensayo clínico se predefine que el fármaco experimental será no-inferior al fármaco control si el límite superior del intervalo de confianza (IC) del riesgo relativo (RR) para la variable principal (infarto de miocardio) no supera el 1,20 (Diferencia clínicamente relevante: 20% en términos relativos). La variable principal ocurre en un 52% de los pacientes en el grupo experimental y 68% en el grupo control (RR = 0,90. IC 95% = 0,69 a 1,18). Señale la respuesta FALSA.

1. El fármaco experimental no es superior al fármaco control en la reducción de la incidencia de infarto de miocardio en este estudio.
2. El fármaco control no es superior al fármaco experimental en la reducción de la incidencia de infarto de miocardio en este estudio.
3. No puede descartarse que el fármaco experimental produzca un aumento relativo del riesgo de infarto de miocardio de hasta un 18% con respecto al control.
4. El fármaco experimental es no-inferior al fármaco control bajo las condiciones del estudio.
5. Ambos tratamientos son equivalentes con un 95% de confianza.*

2.6. Eficacia atribuible al tratamiento (ETX-ENO TX)

A. CONCEPTO:

En los ensayos clínicos donde se compara una intervención frente a un placebo, es posible observar algunas "curaciones" en el grupo placebo. Por lo tanto, no todas las curaciones observadas en el grupo tratado son atribuibles a un efecto real del tratamiento.

B. CÁLCULO NNT (NÚMERO DE PACIENTES QUE NECESITA TRATAR) (4MIR):

El cálculo del índice de intervención o número mínimo de pacientes que es necesario tratar con un medicamento para obtener una curación atribuible a su eficacia (por encima de la del control o placebo) se realiza mediante el inverso de la diferencia de eficacias (tratados- placebo) (6MIR):

$$1/(E_t - E_{no\ t})$$



Calculamos el número de pacientes que debemos tratar para que una curación sea atribuible al tratamiento como el inverso de la diferencia de curaciones entre el fármaco y el Placebo

Ejemplo: se cura un 15% de los sujetos tratados con la nueva intervención y un 10% de los sujetos que recibieron placebo. En este caso, la eficacia atribuible al tratamiento en los tratados es: 15% - 10% = 5%. Es decir, sólo un 5% de las curaciones observadas en el grupo tratado son atribuibles a un efecto real del tratamiento. Habría que tratar a 20 personas (3MIR) ($1/(15-10) = 1/5 = 100/5 = 20$) para conseguir una curación que fuese efecto de la intervención evaluada.

repeMIR

El cálculo del índice de intervención o número mínimo de pacientes que es necesario tratar con un medicamento para obtener una curación atribuible a su eficacia (por encima de la del control o placebo) se realiza mediante el inverso de la diferencia de eficacias (tratados- placebo) durante el periodo considerado. (6+)

MIR 00 (6937): Se encuentra Vd. ante una enfermedad aguda que tiene una mortalidad del 25%. Recientemente se ha comercializado un nuevo medicamento que ha demostrado reducir la mortalidad al 20%. ¿Podría Vd. calcular el NNT (número de pacientes que necesita tratar) para evitar una muerte con ese medicamento?:

1. 10.
2. 20.*
3. 5.
4. 50.
5. Para calcular el NNT debemos conocer la reducción ajustada de riesgo.

MIR 01 (7186): En un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes con fibrilación auricular, en la práctica clínica habitual, se ha documentado un riesgo relativo de padecer un accidente vascular cerebral, para anticoagulantes orales (en comparación con antiagregantes plaquetarios) de 0,57 (intervalo de confianza al 95% 0,40-0,80). La incidencia de accidente vascular cerebral durante los dos primeros años de seguimiento es de un 2% y un 3,5% respectivamente. Suponiendo que estos resultados sean válidos, ¿cuántos pacientes habría que tratar con anticoagulantes orales, en lugar de antiagregantes, para evitar un accidente vascular cerebral?

1. 50-60.
2. 60-70.*
3. 70-80.
4. 80-90.
5. 90-100.

$NNT = 1 / (0,035 - 0,02) = 66,67$. Es necesario tratar a 67 personas con anticoagulantes orales para prevenir un caso de accidente vascular cerebral durante dos años.

MIR 02 (7442): En un ensayo clínico controlado, aleatorizado y enmascarado a doble ciego en pacientes con hipertensión arterial se comparó el riesgo de aparición de accidente vascular cerebral (AVC) en un grupo tratado con clortalidona y en otro tratado con placebo. A los cinco años en el grupo tratado con clortalidona al compararlo con el grupo placebo se constató una reducción del riesgo de AVC del 6% al 4%, una reducción relativa del riesgo del 34% y un riesgo relativo de 0,66. Suponiendo que estos datos se pudieran extrapolar a la práctica habitual, ¿cuántos pacientes y durante cuánto tiempo deberíamos tratar con clortalidona para evitar un AVC?

1. 50 pacientes durante un año.
2. 34 pacientes durante cinco años.
3. 50 pacientes durante cinco años.*
4. 34 pacientes durante cinco años.
5. 66 pacientes de uno a cinco años.

De 6% pasamos a 4%, esto supone un 2% sobre el 6% inicial, es decir, un 34% de reducción como indica el enunciado ($2 / 6 \times 100 = 33,33\%$). ¿Pero cuál es la diferencia? $6\% - 4\%$. ¿Y el inverso de la diferencia? $1 / (0,06 - 0,04) = 1 / 0,02 = 50$ individuos. ¿Cuánto tiempo? Lo que nos expresan en el enunciado: 5 años. El valor de la disminución relativa del riesgo (34% en este caso) no es válido para calcular el NNT.

MIR 03 (7702): El riesgo de presentar un accidente vascular cerebral (AVC) en una población de hipertensos sin tratamiento es del 6% a los 5 años de seguimiento. En una reunión se nos afirma que tratando a dicha población con el nuevo fármaco A conseguiremos evitar un AVC por cada 20 pacientes tratados. A cuanto debería reducir la incidencia del AVC el fármaco A para que dicho comentario fuera cierto:

1. 5%.
2. 4%.
3. 3%.
4. 2%.
5. 1%.*

Efectividad en no tratados 94% (es decir 0,94%)

$$NNT = 1 / (X - 0,94)$$

$$(X - 0,94) = 1 / 20 = 0,05$$

$$X = 0,99$$

Por lo tanto en fármaco A debería reducir la incidencia de ACV al 1%

MIR 05 (8220): En un ensayo clínico aleatorizado, doble-cego y controlado con placebo, se evaluó el efecto sobre la mortalidad de un nuevo fármaco en pacientes con hiperlipidemia y sin antecedentes de cardiopatía isquémica. Después de un seguimiento medio de cinco años se encontró una mortalidad del 10% en el grupo placebo y del 5% en el grupo de tratamiento (diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,05$). Calcule en NNT, que se define como el número de pacientes que tenemos que tratar con el nuevo fármaco durante 5 años para evitar una muerte:

1. 5%.
2. 20.*
3. 0,5.
4. 50%.
5. 1.

MIR 06 (8484): Si en un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo se obtiene que el fármaco A presenta un NNT (número de sujetos que necesitamos tratar para evitar un evento) de 10, y en otro meta-análisis de ensayos clínicos de características similares se obtiene que el fármaco B presenta un NNT de 50. ¿Cuál de los fármacos sería de primera elección si consideramos que NO existen diferencias en la seguridad?

1. Necesitamos conocer el riesgo relativo para poder saber cual de los dos fármacos es más eficaz.
2. Hasta que no se realice un ensayo clínico que compare el fármaco A con el fármaco B es mejor no utilizar ninguno de los dos porque la eficacia de ambos parece pequeña.
3. El fármaco A porque es más eficaz.*
4. El que sea más barato porque los dos fármacos son igual de eficaces.
5. El fármaco B porque es cinco veces más eficaz que el fármaco A.

MIR 07 (8750): Se compara un fármaco activo con placebo para la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas tratadas con corticosteroides. En la interpretación de este ensayo clínico, ¿qué significado tiene el número necesario para tratar o NNT?

1. El número necesario de pacientes que deben recibir el comparador no activo para que los resultados resulten creíbles.
2. El número mínimo de pacientes incluidos en el ensayo clínico que deben concluir el tratamiento para que se mantenga el poder estadístico.
3. El número de pacientes a tratar para que el fármaco activo resulta coste/eficaz.
4. El número de pacientes que debe incluir el ensayo clínico para obtener resultados con un nivel de significación estadística predeterminado.
5. El número de pacientes a tratar con el comparador activo para evitar un desenlace adverso.*

MIR 08 (9004): Se han realizado dos ensayos clínicos controlados con placebo para comprobar el beneficio del metoprolol en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio. En el primero se incluyeron pacientes de alto riesgo y la mortalidad se redujo de un 40% con placebo a un 20% con metoprolol. En el segundo se incluyeron pacientes de bajo riesgo y la mortalidad se redujo de un 10% con placebo a un 5% con metoprolol. A la hora de interpretar estos resultados ¿cuál de las siguientes afirmaciones NO es correcta?

1. El metoprolol reduce la mortalidad un 50% en los dos tipos de pacientes.
2. El metoprolol es más eficaz en los pacientes de alto riesgo porque reduce el riesgo relativo de mortalidad un 20% en los pacientes de alto riesgo y sólo un 5% en los de bajo riesgo.*
3. El riesgo relativo es igual en los dos grupos de pacientes (0,5).
4. El beneficio absoluto es mayor en los de alto riesgo porque evita 20 muertes por cada 100 pacientes tratados frente a sólo 5 muertes por cada 100 pacientes tratados de bajo riesgo.
5. Si los recursos son limitados es más rentable tratar a los pacientes de mayor riesgo porque se obtiene un beneficio absoluto mayor.

MIR 10 (9478): En un ensayo clínico se ha comparado la eficacia de un tratamiento con un nuevo medicamento frente al de referencia en la prevención secundaria del infarto de miocardio. La incidencia de infarto de miocardio a los tres años ha sido del 13% en el grupo tratado con el nuevo medicamento y del 15,5% en el grupo tratado con el de referencia. ¿Cuántos pacientes debería tratar durante 3 años con el nuevo medicamento para evitar un episodio de infarto de miocardio en comparación con el tratamiento de referencia?

1. 25 pacientes.
2. 250 pacientes.
3. 20 pacientes.
4. 40 pacientes.*
5. 400 pacientes.

MIR 12 (9946): En un estudio en el que compara un nuevo antiagregante (grupo experimental) frente al tratamiento habitual con ácido acetil-salicílico (grupo control) se han obtenido los siguientes resultados en la prevención de infartos de miocardio (IAM) a los 2 años de tratamiento: nuevo tratamiento, 25 IAM sobre 500 pacientes; tratamiento habitual, 50 IAM sobre 500 pacientes. ¿Cuál es el número de pacientes necesario a tratar (NNT) que obtenemos para evitar un IAM si usamos el nuevo fármaco en lugar del ácido acetilsalicílico?:

1. 50.
2. 100.
3. 20.*
4. 25.
5. 5.

El NNT se calcula como el inverso de la eficacia en expuestos al nuevo fármaco menos la eficacia en expuestos al antiguo. El porcentaje de infartos en los tratados con el nuevo fue de $25/500 = 0,05$, y en tratados con el antiguo $50/500 = 0,1$. Por lo tanto, la "eficacia" de tomar el nuevo fármaco es del 95% y del antiguo del 90%. El NNT es de 20.

MIR 13 (10194) (195): Señale la definición correcta:

1. El Número Necesario a Tratar (NNT) es el inverso del Riesgo Relativo (RR).
2. La Reducción del Riesgo Relativo (RRR) puede diferenciar claramente los riesgos y beneficios grandes de los pequeños.
3. La Reducción del Riesgo Relativo (RRR) es una medida del esfuerzo terapéutico que deben realizar clínicos y pacientes para evitar resultados negativos de sus enfermedades.
4. El Número Necesario a Dañar (NND) se calcula dividiendo la unidad entre el Número Necesario a Tratar (NNT).
5. La Reducción del Riesgo Absoluto (RRA) se calcula mediante la diferencia absoluta de la tasa de episodios en el grupo control menos la tasa de episodios en el grupo intervención.*

La reducción absoluta del riesgo (RAR) es la diferencia de incidencias entre expuestos y no expuestos (Ie-Io).

3. Introducción de nuevas intervenciones

El desarrollo de un nuevo tratamiento implica un proceso complejo y extenso que abarca desde los estudios preliminares, en el contexto de las ciencias básicas, hasta su comercialización bajo unos criterios de indicación bien establecidos.

ENSAYO CLÍNICO TERAPÉUTICO

(Estudio preclínico en animales de experimentación, no en humanos)

Estudios Clínicos (en humanos):

-Fase 0: Consiste en administrar dosis subterapéuticas (muy inferiores a las habituales) a humanos, para estudiar la farmacocinética y la farmacodinámica. Sirven para acelerar el proceso de estudio de una nueva droga.

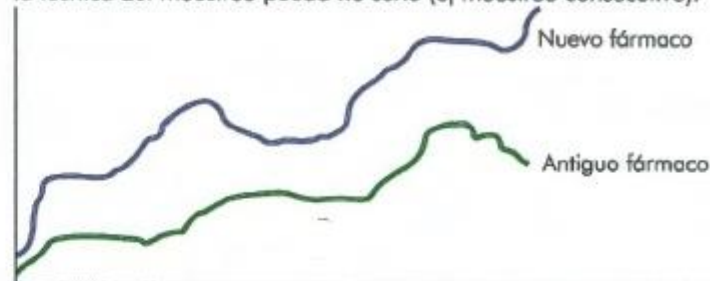
Pero recuerda:

NO es lo mismo FASE "CERO" que FASE "CERDO"!!

-Fase I: "Farmacología humana". Se estudia el comportamiento de un fármaco y verificar la seguridad del nuevo principio activo (MIR) en voluntarios sanos (tolerancia, etc.). No utiliza grupo control generalmente. Estudia la farmacocinética y farmacodinámica del medicamento.

-Fase II: "Terapéutico exploratoria". Se verifica la eficacia del nuevo fármaco y delimitar el intervalo de dosis terapéuticas (MIR) en sujetos con la enfermedad que se pretende tratar con el fármaco, aunque no se comprueba el efecto; objetivo propio del ensayo clínico. Usualmente tampoco utiliza grupo control, aunque puede tenerlo. En esta fase no se pretende comprobar el efecto sobre morbimortalidad (MIR).

-Fase III: "Terapéutica confirmatoria". El método de estudio en la fase III es el ensayo clínico controlado y aleatorio, cuya aplicabilidad se extiende a la fase IV. Pretende verificar la eficacia y la seguridad a corto y largo plazo (MIR). Se incluyen pacientes a los que se administra el fármaco nuevo y pacientes controles a los que se da el fármaco vigente hasta el momento del ensayo (en algunos estudios se realiza nuevo fármaco versus placebo, fundamentalmente si no existe ningún fármaco eficaz vigente). La asignación a los diferentes grupos es aleatoria (al azar), aunque la técnica del muestreo pueda no serlo (ej muestreo consecutivo).



Ensayo clínico en que se compara la eficacia de un nuevo fármaco con el de referencia, resultando más eficaz.

-Superadas estas tres fases podemos ya solicitar la comercialización del fármaco a las autoridades sanitarias.

-Fase IV o de postcomercialización: diseñados para evaluar la seguridad y efectividad de un fármaco en la práctica clínica habitual (MIR). También utiliza pacientes controlados que se distribuyen al azar.

MIR 02 (7445): Un laboratorio farmacéutico que está introduciendo en el mercado un nuevo fármaco antihipertensivo está interesado en realizar, entre otros, algunos de los siguientes ensayos clínicos. Señale la respuesta INCORRECTA:

1. Un estudio de fase I en voluntarios sanos para verificar la seguridad del nuevo principio activo.
2. Un ensayo clínico en fase II, doble-ciego y controlado con placebo, en unos 100 pacientes hipertensos para delimitar el intervalo de dosis terapéuticas.
3. Un ensayo clínico en fase II abierto, en unos 500 pacientes hipertensos para comprobar el efecto sobre la morbilidad cardiovascular.*
4. Un ensayo clínico en fase III, doble-ciego y comparativo con otro fármaco antihipertensivo, en unos 100 pacientes hipertensos para verificar la eficacia y la seguridad a corto y largo plazo.
5. Un estudio en fase IV postcomercialización para verificar la efectividad en la práctica clínica habitual.

MIR 04 (7975): Con respecto a los ensayos clínicos en fase II, señale la respuesta INCORRECTA:

1. También se llaman exploratorios porque su objetivo principal es explorar la eficacia terapéutica de un producto en pacientes para la indicación determinada.
2. Un objetivo importante de estos ensayos clínicos es determinar la dosis y la pauta posológica para los estudios en fase III o confirmatorios.
3. En estos ensayos se administra el medicamento por primera vez en humanos.*
4. La escalada de dosis es un diseño habitual en los ensayos en fase II.
5. Habitualmente, la población seleccionada para estos ensayos es muy homogénea y el seguimiento que se hace de ella, muy estrecho.

MIR 05 (8224): ¿Cuál de los siguientes objetivos NO se puede evaluar en los ensayos clínicos de fase I?:

1. Seguridad y tolerabilidad del fármaco y búsqueda de la dosis máxima tolerada.
2. Farmacocinética en dosis única y en dosis múltiple.
3. Farmacodinámica.
4. Dosis más eficaz para el tratamiento de una patología concreta.*
5. Biodisponibilidad y bioequivalencia.



MIR 06 (8481): En relación a las distintas fases del desarrollo clínico de los fármacos, indique cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**:

1. Los ensayos de fase I se realizan en voluntarios sanos para todos los tipos de fármacos.*
2. Los ensayos de fase II son de búsqueda de dosis y de diferentes pautas de tratamiento.
3. Los criterios de inclusión en los estudios de fase II son rígidos.
4. El objetivo primordial de los estudios de fase III es confirmar la eficacia del fármaco para conseguir su aprobación.
5. Los ensayos de fase IV se realizan después de que el fármaco ya ha sido comercializado.

MIR 06 (8487): ¿Cuál sería el diseño más adecuado de un estudio de fase III para verificar la eficacia y la seguridad de un nuevo antiagregante plaquetario?

1. Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en unos 50 voluntarios sanos.
2. Aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, en unos 100 hombres de 40-50 años que han sufrido un infarto agudo de miocardio en el último mes.
3. Abierto, de seguimiento durante 5 años a más de 10.000 pacientes con cardiopatía isquémica y comparado con controles históricos tratados con ácido acetil salicílico.
4. Aleatorizado, abierto, comparativo con placebo, en unos 1000 pacientes con cardiopatía isquémica.
5. Aleatorizado, doble ciego, comparativo con ácido acetil salicílico, en más de 1000 pacientes con cardiopatía isquémica.*

MIR 07 (8751): Una de las siguientes afirmaciones sobre las cuatro fases del desarrollo clínico de un medicamento es **FALSA**, señálela:

1. Las fases son consecutivas en el tiempo pero pueden superponerse.
2. Los primeros estudios que se realizan en humanos para demostrar la eficacia de un medicamento se engloban dentro de la fase I.*
3. Uno de los objetivos de la fase II es establecer la relación dosis-respuesta del medicamento.
4. La utilidad en la práctica clínica se pone de manifiesto en la fase III, en la que se incluye a un número mayor de pacientes que en la fase II.
5. Los estudios de fase IV se diseñan para evaluar nuevas indicaciones del medicamento, aunque éste ya esté en el mercado.

MIR 08 (9001): ¿Cuál de las siguientes características es propia de las fases precoces de la investigación con un nuevo fármaco?

1. Se prioriza la validez externa de los estudios.
2. Se incluyen pacientes parecidos a la población susceptible de recibir el fármaco.
3. Se miden parámetros farmacodinámicos o variables intermedias.*
4. La duración de los estudios es más larga que en fases avanzadas.
5. No se restringe el número de pacientes incluidos.

MIR 09 (9246): En un ensayo clínico aleatorizado, controlado y con diseño doble-cego se han administrado dosis crecientes de 10 mg, 20 mg, 50 mg y 100 mg de un nuevo fármaco en un total de 60 pacientes (15 pacientes por cada grupo de dosis), con el fin de establecer la relación entre la eficacia y toxicidad del nuevo fármaco. Además, se ha incluido un grupo control con 15 pacientes. Señale la respuesta correcta:

1. Se trata de un estudio Fase I.
2. Se trata de un estudio Fase IIa.
3. Se trata de un estudio Fase IIb.*
4. Se trata de un estudio Fase III.
5. Se trata de un estudio Fase IV.

MIR 09 (9251): Con respecto a los ensayos clínicos necesarios para el registro de medicamentos, señale la afirmación **INCORRECTA**:

1. Los fase III, también llamados confirmatorios, intentan proporcionar una base adecuada para la evaluación del beneficio/riesgo que apoye el registro del medicamento.
2. Se diseñan específicamente para evaluar la efectividad del tratamiento a estudio.*
3. No permiten detectar acontecimientos adversos poco frecuentes.
4. No siempre se pueden extrapolar sus resultados a la población general.
5. La asignación aleatoria evita sesgos y permite tener confianza en que las diferencias encontradas entre los grupos se deben al tratamiento recibido.

MIR 10 (9482): ¿Cuál es el principal objetivo de los ensayos clínicos con medicamentos en fase I?

1. Evaluar la tolerabilidad de los medicamentos.*
2. Evaluar la efectividad de los medicamentos.
3. Evaluar la eficiencia de los medicamentos.
4. Evaluar la eficacia de los medicamentos.
5. Evaluar las pautas de dosificación de los medicamentos.

MIR 12 (9954): Los ensayos clínicos de fase II (señale la respuesta cierta):

1. Se suelen realizar en grupos de pacientes no muy numerosos.*
2. Regulatoriamente son estudios observacionales.
3. Su objetivo principal es confirmar la efectividad de un medicamento en una patología concreta.
4. Su objetivo principal es evaluar la seguridad y tolerabilidad de un medicamento.
5. Constituyen la evidencia fundamental del beneficio-riesgo del medicamento.

Los estudios para determinar la tolerabilidad y seguridad de un medicamento son los de fase I. Los de fase II suelen hacerse en grupos de pacientes no muy numerosos. Se realizan para estudiar si el tratamiento es efectivo. Pero para CONFIRMAR si son efectivos son mejores los estudio fase III.

MIR 12 (9955): ¿A qué tipo de ensayo clínico nos referimos cuando los criterios de inclusión se ajustan a las indicaciones, con criterios de exclusión menos restrictivos para incluir una amplia representación de la enfermedad en estudio y fundamentar así el registro de un medicamento?

1. Estudio piloto.
2. Estudio en fase I.
3. Estudio en fase II.
4. Estudio en fase III.*
5. Estudio en fase IV.

MIR 13 (10202) (203): Respecto a las fases del desarrollo clínico de un medicamento, ¿cuál de las siguientes características **NO** corresponde a un ensayo clínico en fase 2?

1. Son estudios terapéuticos exploratorios.
2. Se realizan en un número amplio de pacientes (entre 100 y 1000).*
3. Se utilizan para delimitar un intervalo de dosis terapéuticas.
4. Se requiere el consentimiento informado de los pacientes para su inclusión en el estudio.
5. Suelen ser de corta duración.

En el análisis de datos de un ensayo clínico debe tenerse en cuenta que el grado de significación no es una medida de fuerza de asociación ni del tamaño de una diferencia. Por otra parte, la capacidad de un estudio para detectar una diferencia si es que existe, es decir, su potencia, tiene que ver con el tamaño de muestra utilizado. [Conceptos todos vistos anteriormente]

3.1. Significación clínica

Al revisar la literatura científica debemos distinguir entre el concepto de diferencia estadísticamente significativa y diferencia clínicamente significativa: a) una diferencia clínicamente significativa entre un tratamiento A y un tratamiento B es una diferencia importante desde el punto de vista clínico (en los supervivientes o el porcentaje de curados, por ejemplo) y b) un

valor de p inferior al valor preestablecido de error α es una diferencia estadísticamente significativa. Aunque exista una diferencia clínica relativamente importante, es posible NO encontrar una diferencia estadísticamente significativa si se ha estudiado un número insuficiente de sujetos (MIR). Y viceversa: a veces se encuentran diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente relevantes (MIR).

En general, en una pregunta de MIR, nos decidiremos a cambiar un tratamiento clásico por otro nuevo si existe un estudio a favor del segundo, significativo ($p < 0,05$), y clínicamente relevante (lo importante en la práctica: el tratamiento nuevo cura más pacientes).

MIR 02 (7440): Respecto al análisis de los datos en un ensayo clínico, señale cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA:

1. Se debe hacer el máximo número de análisis intermedios posible para la variable principal porque así se aumenta la probabilidad de obtener un resultado positivo en el ensayo.*
2. En el análisis final de los resultados, lo primero que debemos hacer es comparar las características basales de los dos grupos para comprobar que son homogéneos.
3. En los ensayos clínicos de fase III el análisis por intención de tratar (análisis de todos los sujetos según la asignación aleatoria) habitualmente es más adecuado que el análisis por protocolo (análisis de los casos válidos).
4. En los ensayos clínicos a veces se encuentran diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente relevantes.
5. El análisis de subgrupos tiene un carácter exploratorio, es decir, sirve para generar nuevas hipótesis pero no para confirmarlas.

MIR 04 (7961): En la evaluación de un ensayo clínico que pretenda comparar la eficacia de un nuevo antiepiléptico en dosis crecientes individualizadas, frente a fenitoína en dosis fijas de 150 mg/día en adultos con crisis generalizadas, ¿cuál es el principal problema?:

1. Relevancia clínica.*
2. Validez externa.
3. Validez interna.
4. Reclutamiento.
5. Análisis de la respuesta.

MIR 05 (8228): Los resultados que aporta un ensayo clínico con un nuevo tratamiento para la hiperplasia benigna de próstata, comparado con un alfa-bloqueante, se basan en la variable principal fosfatasa ácida. Se observa una disminución de la misma con el nuevo tratamiento comparativamente con el de referencia de 30% (IC 95%=27-32.5%), siendo estadísticamente significativa. ¿Recomendaría cambiar a este nuevo tratamiento a sus pacientes?:

1. No, porque el tratamiento elegido como referencia no es el adecuado.
2. Sí, porque el intervalo de confianza es muy estrecho.
3. Sí, ya que los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas.
4. No, ya que la variable principal utilizada no es relevante.*
5. No, porque la reducción obtenida de la fosfatasa ácida no es suficientemente importante.

MIR 07 (8744): En el diseño y realización de un ensayo clínico debemos tener en cuenta diversos factores a la hora de determinar los objetivos y variables de evaluación que vamos a establecer. Señale la respuesta correcta:

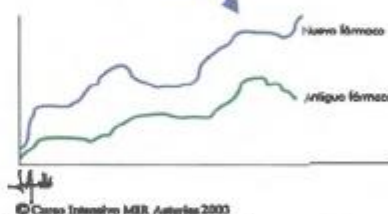
1. Debemos establecer tantos objetivos y variables principales de evaluación como deseemos evaluar.
2. Si queremos evaluar resultados válidos y significativos desde el punto de vista clínico, la utilización de variables intermedias en un método ideal y carente de sesgos.
3. La utilización de escalas de evaluación multidimensionales (por ejemplo las de calidad de vida) tiene la ventaja de ser clínicamente más relevante pero puede tener problemas de validación y ser de difícil interpretación.*
4. A lo largo del desarrollo de un nuevo fármaco (Fases I a IV) la variable principal de evaluación de los diferentes en-

sayos clínicos realizados debe ser la misma para permitir la consistencia en la evaluación de la eficacia del fármaco.

5. El objetivo principal de un ensayo clínico en fase III debe ser elegido por su facilidad para ser medido y así facilitar la detección de los efectos del fármaco.

MIR 08 (9002): Cuando leemos un ensayo clínico publicado en una revista científica, debemos comprobar si se cumplen una serie de características importantes para juzgar la validez de sus resultados. De las siguientes características, indique cuál es la MENOS relevante:

1. Asignación aleatoria del tratamiento.
2. Enmascaramiento de la intervención.
3. Características similares de los dos grupos de comparación al inicio del estudio.
4. Inclusión del mismo número de sujetos en todos los centros participantes.*
5. Análisis estadístico por intención de tratar.



Para prescribir un nuevo tratamiento debemos estar seguros de que el nuevo fármaco es clínico y estadísticamente significativo: diferencia importante y relevante respecto al de referencia para esa enfermedad

La diferencia clínicamente importante está en relación con la magnitud de la diferencia y con otros factores de tipo clínico, económico... relativos a la utilización del fármaco. El valor de p debe interpretarse con cautela dentro de un contexto amplio de criterios que valoren la calidad y fiabilidad del estudio (el diseño, el tamaño de los grupos, la naturaleza y distribuciones de las variables utilizadas, la diferencia mínima que el investigador pretende detectar y la adecuación y potencia de las pruebas empleadas en el análisis).

3.2. Decisión clínica

Para decidir adaptar las medidas sugeridas por la literatura científica necesitamos estar seguros de que los resultados que de ella se arrojan sean importantes y significativos: necesitamos diferencias clínicamente importantes en cuanto a su efectividad y eficacia y resultados estadísticamente significativos y ausentes de sesgos.

Por ello seleccionaremos, para la introducción de un nuevo tratamiento, estudios clínicos aleatorizados y enmascarados en los que se comparen ambos tratamientos y el nuevo resulte

significativamente más eficaz (4MIR) y que la probabilidad de obtener un buen resultado sea mayor que con los tratamientos previos (MIR).

repeMIR

Para adoptar una nueva medida terapéutica es necesario que se haya realizado un estudio aleatorio, a ciegas, comparando su eficacia con el tratamiento de referencia, y obteniendo resultados clínicos y estadísticamente significativos a favor del nuevo tratamiento. (4+)

MIR 01 (7188): Se publica un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo a 2 años que compara la eficacia de un nuevo fármaco en asociación a calcio y vitamina D (intervención) frente a placebo en asociación a calcio y vitamina D (control). ¿Cuál de los siguientes resultados del estudio es más relevante en la práctica CLÍNICA?:

1. Un aumento medio del $8,8\% \pm 0,4$ en la densidad mineral ósea del cuello femoral medida mediante densitometría en el grupo de intervención en comparación con $4,5\% \pm 0,2$ en el grupo control ($P = 0,001$).
2. Una disminución de la aparición de nuevas deformidades radiológicas en la columna lumbar en el grupo de intervención (33%) en comparación con el grupo control (45%, $P = 0,005$).
3. Un aumento medio del $7,5\% \pm 0,4$ en la densidad mineral ósea de la columna lumbar medida mediante densitometría en el grupo de intervención en comparación con $2,5 \pm 0,1$ en el grupo control ($P = 0,0001$).
4. Una disminución de la incidencia de nuevas fracturas de cadera a 2 años en el grupo de intervención en comparación con el grupo control (1,7% frente a 3,2% respectivamente) con un riesgo relativo para el grupo de intervención de 0,6 (intervalo de confianza del 95% 0,2 - 0,95; $P = 0,039$).*
5. Una disminución de la excreción de hidroxiprolina urinaria del 25% en el grupo de intervención y del 17,5% en el grupo control a los 2 años de tratamiento ($P = 0,002$).

El resultado es significativo: clínica y estadísticamente.

4. Estudio pragmático

Un estudio diseñado para evaluar la efectividad de las intervenciones sanitarias se denomina estudio de efectividad, naturalísticos o pragmáticos. Pueden ser tanto experimentales (estudio clínico pragmático y ensayo aleatorizado por clusters pragmático) como observacionales (estudios de cohorte y de casos y controles).

De diseño equivalente al ensayo clínico tradicional, la diferencia fundamental es que se utilizan condiciones más reales y parecidas a la práctica clínica habitual, con criterios de inclusión amplios (MIR), evitando las teóricas propias del ensayo clínico tradicional.

MIR 00 (6919): Un ensayo clínico que tiene unos criterios de inclusión amplios, en el que se incluyen enfermos parecidos a los que se ven en la asistencia rutinaria se denomina:

1. Ensayo cruzado.
2. Ensayo explicativo.
3. Ensayo pragmático.*
4. Ensayo secuencial.
5. Ensayo postcomercialización.

5. Ensayo clínico de un solo individuo o $n = 1$

Es un ensayo en el que se modifican de modo sistemático el tratamiento de la enfermedad de un paciente durante una serie de periodos predeterminados. Tiene como objetivo confirmar la efectividad del tratamiento en aquel paciente en particular y por lo tanto no necesariamente extrapolable a otros (MIR). Su diseño puede ser de varios tipos, pero siempre incluyen la aleatorización, el doble enmascaramiento, y cuantificación de resultados.

Es útil para estudiar enfermedades raras o con gran variabilidad entre pacientes. También para síntomas subjetivos poco medibles mediante ensayos clínicos convencionales.

La enfermedad estudiada debe ser repetible, medible mediante escalas, evaluable por el paciente.

MIR 09 (9252): De los siguientes, cuál NO es un requisito para poder realizar un ensayo clínico en un solo paciente ($n = 1$):

1. Que se puedan extrapolar los resultados a otros pacientes.*
2. Que el tratamiento vaya a ser utilizado de forma crónica.
3. Que la eficacia del tratamiento esté en duda.
4. Que existan criterios clínicamente relevantes para valorar la eficacia.
5. Que se puedan establecer unos criterios claros para interrumpir el ensayo.

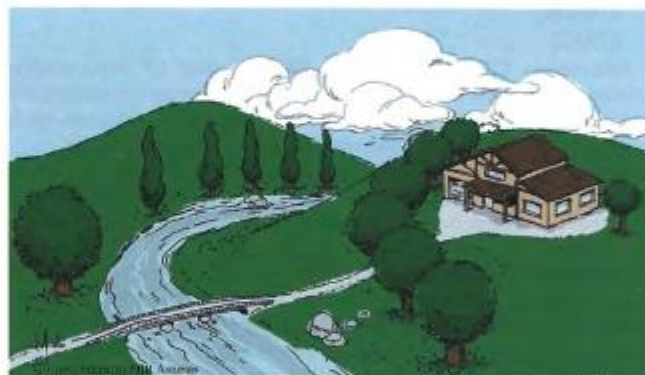
6. Ensayos de campo

Estudios epidemiológicos experimentales donde, a diferencia del ensayo clínico, no se compara el efecto de intervenciones entre individuos, sino que el objeto del estudio son comunidades, y se utilizan en prevención primaria (sanos).

Ejemplos: administración de altas dosis de vitamina C en la prevención del resfriado común en sujetos sanos; ensayos de vacunas.

6.1. Características

- Su objetivo principal es producir un cambio en la población general (medidas preventivas), aunque se aplica individualmente.



En los estudios de campo pretendemos administrar una medida preventiva sobre la población de forma individual

- Requieren estudios preliminares que garanticen la inocuidad de la intervención y la pertinencia del estudio.
- Suelen ser estudios cuasiexperimentales, es decir, sin aleatorización a nivel individual. Si se hace aleatorización, son las comunidades enteras y no los sujetos las que se asignan a grupo experimental o grupo control.
- Gracias al control sobre las variables típico del estudio experimental es infrecuente un sesgo de selección (MIR).
- No existen las limitaciones derivadas del consentimiento individual, pero sí se deben tener en cuenta los aspectos éticos (MIR), y se requiere autorización por los representantes o autoridades correspondientes. La comunidad debe ser informada.
- La evaluación del efecto puede ser difícil debido a la movilidad de los individuos [No se trata de pacientes hospitalizados o sujetos a un seguimiento]
- Son en general estudios costosos, de seguimiento prolongado que requieren un gran número de individuos (sanos).

7. Ensayos comunitarios

Se considera, al igual que el ensayo de campo, un ensayo de intervención preventiva. El ensayo comunitario o de intervención comunitaria es un estudio experimental (MIR) en el que la intervención es aplicada colectivamente (a un barrio, ciudad...), no individualmente como los ensayos de campo. La intervención deja de ser nominal y cobra forma de campana llevada a cabo

por los medios de difusión, centros de asistencia primaria..
Ejemplo: fluoración del agua de bebida para la prevención de la pérdida de piezas dentarias en la población infantil.

MIR 00 (6913): ¿Cuál de los siguientes diseños epidemiológicos es de tipo experimental?:

1. Estudios de cohortes.
2. Estudio de casos y controles.
3. Estudio de intervención comunitaria.*
4. Encuesta transversal.
5. Estudio de serie de casos.

Estudio de unidad "comunitaria"

- Estudios ecológicos
- Estudios comunitarios (experimentales)
- Estudios de campo (experimentales)

8. Consort

CONSORT es el acrónimo de Consolidated Standards of Reporting Trials (Estándares Consolidados de Comunicación de Ensayos). El CONSORT STATEMENT Es una serie de recomendaciones encaminadas a facilitar a los autores el informe de los resultados de ensayos clínicos. También ayudan a los lectores a su interpretación crítica. Consta de una lista de control de 25 items (tipo "checklist") y un diagrama de flujo.

MIR 10 (9477): Si desea leer críticamente un artículo sobre un ensayo clínico aleatorizado empleará la declaración:

1. CONSORT.*
2. QUOROM.
3. PRISMA.
4. STROBE.
5. STARD.

La declaración QUOROM, Quality Of Reporting Of Meta-analyses (Calidad del informe de Meta-análisis), es una lista de comprobación y un diagrama de flujo, para mejorar la calidad de los informes de las revisiones sistemáticas con meta-análisis (respuesta 2 incorrecta).

PRISMA (Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses) es la nueva Guía para publicar revisiones sistemáticas y meta-análisis "evolución del conocido" QUORUM (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) (respuesta 3 incorrecta).

La Declaración STROBE está constituida por una lista de puntos a tener en cuenta en la comunicación de los estudios realizados con los 3 diseños más importantes de la epidemiología analítica observacional: los estudios de cohortes, los estudios de casos y controles y los estudios transversales (respuesta 4 incorrecta). La única intención de esta declaración es ofrecer una guía sobre la forma adecuada de comunicar los estudios de investigación observacionales: estas recomendaciones no representan una «receta» para el diseño o la realización de los estudios.

STARD (STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) (Normas para el informe de la precisión diagnóstica) es una lista de comprobación para mejorar la calidad de las publicaciones sobre estudios diagnósticos (respuesta 5 incorrecta).

No confundir ...

con ...

Ensayo clínico aleatorio:

- Diseño experimental.
- Evaluación de la eficacia de una intervención (preventiva, terapéutica, rehabilitadora) en humanos.
- Ofrecen la mejor evidencia sobre relaciones causa-efecto.
- Las técnicas de enmascaramiento (simple, doble o triple ciego) previenen sesgos de información.

Muestras en el ensayo clínico:

- Independientes*: Estudio en paralelo.
- Apareadas*: Ambos tratamientos secuencialmente, con período de blanqueo o lavado. Un tipo: ensayo clínico cruzado.

Análisis por intención de tratar: Incluir y considerar en el análisis a todos los sujetos según el grupo al que fueron asignados, independientemente de la intervención que recibieran en la práctica, para respetar la premisa de asignación aleatoria.

Ensayo clínico aleatorio: intervención *curativa* aplicada sobre grupos elegidos.

Ensayo comunitario: intervención *preventiva* aplicada *colectivamente* sobre una población. Individuos con escaso enfermedad.

Simultaneidad de los grupos de estudio en un ensayo clínico:

- Estudio concurrente*: intervención y seguimiento simultáneos.
- No concurrente*: El empleo de controles históricos compromete la validez de las conclusiones.

Análisis de subgrupos: Examinar resultados en subconjuntos de los grupos tratados (pacientes de características específicas dentro del conjunto). NO RECOMENDADO.

Ensayo de campo: intervención *preventiva* aplicada *individualmente* sobre una población. Individuos con escaso riesgo de enfermedad.



RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EXPERIMENTALES

- A diferencia de los estudios epidemiológicos observacionales (descriptivos y analíticos), en los **estudios experimentales** el investigador **manipula** los condicionantes de la investigación llevando a cabo un **control del factor** de exposición o intervención a estudio y **asigna aleatoriamente** a qué sujetos de entre los participantes del estudio se les va a administrar (grupo tratado) y a cuáles no (grupo control).
- El tipo de estudio experimental característico en Epidemiología es el ensayo clínico aleatorio, siendo éste el que *proporciona la evidencia más sólida cuando se estudian relaciones causa-efecto* (4MIR).

1. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO

- En el ensayo clínico aleatorio el factor de estudio **se asigna de manera controlada** y aleatoria, y NO "a criterio" del investigador (MIR), contrastándose con otra alternativa (un placebo u otro tratamiento diferente).

1.1. CARACTERÍSTICAS

A. EXPERIMENTAL:

Son diseños experimentales para **evaluar la eficacia** de una intervención en humanos (2MIR), incluyéndose medidas educativas, preventivas, diagnósticas, terapéuticas (nuevo fármaco, nuevas pautas), rehabilitadoras...

B. 2 GRUPOS COMPARABLES:

- Se comparan habitualmente **dos grupos**: uno recibe el tratamiento problema y otro el alternativo (o un placebo) (MIR). Los dos grupos deben ser comparables en todo, excepto en la intervención. El tamaño muestral del estudio ha de calcularse, debiendo tenerse en cuenta las pérdidas previsibles (MIR).
- Debemos extraer de los sujetos del estudio todas las variables necesarias para poder evitar sesgos de confusión (edad (2MIR), sexo...) y estandarizar por ellas. Si se valoran en el estudio diferencias de mortalidad, el que exista una media de edad diferente en uno y otro grupo hace que pueda reducirse las oportunidades de eventos de interés -fallecimiento- en el grupo de mayor edad (MIR), por lo que podría no ser válido el resultado y debería utilizarse alguna prueba estadística que controlara dicho efecto (2MIR).

C. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

- Los sujetos participantes, independientemente del grupo al que puedan ser asignados (MIR), deben aceptar **libre y voluntariamente** (MIR) formar parte del estudio como requisito previo a su inclusión en el mismo (MIR). En caso contrario, no deben participar en el ensayo (MIR), aunque ello implique limitar la generalización de los resultados ((MIR)). Se les debe **informar** en términos comprensibles de sus procedimientos y posibles consecuencias (MIR), deben **firmar un documento** en el que declaran haber recibido y comprendido las explicaciones pertinentes, y expresar su **consentimiento**.

D. ALEATORIZADO:

- Los participantes deben asignarse **al azar** a los distintos grupos del estudio: fármaco o placebo, fármaco A o B. La asignación aleatoria es la característica más importante para apoyar la relación causa-efecto (MIR). Ha de aleatorizarse (MIR) tras cumplir los criterios de selección y obtener el consentimiento informado (MIR). Para comprobar "a posteriori" que la asignación aleatoria ha sido bien realizada se debe comprobar que los diferentes grupos presentan características pronósticas comparables (MIR). La aleatorización estratificada es el método de elección cuando se pretende que un factor pronóstico se distribuya por igual en los dos grupos de tratamiento (MIR).

E. TÉCNICAS DE ENMASCARAMIENTO:

- La asignación **aleatoria** ofrece la ventaja de poder utilizar técnicas de enmascaramiento, con el fin de evitar sesgos de información (3MIR). Existen tres tipos de técnicas de enmascaramiento:
- **Simple ciego**: el sujeto receptor desconoce lo que se le administra. Intenta evitar el efecto Hawthorne: Si los sujetos que participan en un estudio son conocedores de ello, esto puede producir un condicionamiento con modificaciones sobre los resultados (MIR).
- **Doble ciego**: lo desconocen los sujetos participantes en el estudio y el investigador (2MIR).
- **Triple ciego**: lo desconocen también otras terceras personas relacionadas con el estudio como el farmacéutico que realiza la asignación o el estadístico que analiza los datos.

F. CONCURRENCIA:

- El estudio es **concurrente** cuando los dos grupos se seleccionan, tratan y siguen **durante el mismo periodo de tiempo**, simultáneamente.
- Si **no es concurrente**, el grupo control puede ser "**histórico**" (extraído de historias previas) (MIR) o "**literario**" (tomado de otras publicaciones). La validez de las conclusiones **exigiría presumir que las características de la población y todas las circunstancias implicadas fueron similares en el pasado**. Por lo que no podemos utilizar un grupo control histórico (no concurrente) en la comparación de ensayos clínicos (MIR).

1.2. MUESTRAS

A. ESTUDIO EN PARALELO (INDEPENDIENTES):

- **Cada individuo recibe un único tratamiento** independiente del otro y los resultados obtenidos en los grupos **se comparan** entre sí.

B. ENSAYO CLÍNICO CRUZADO (APAREADAS) (MIR):

- **Cada individuo recibe ambos tratamientos secuencialmente**, por lo que un ensayo clínico cruzado no podrá ser al mismo tiempo un estudio en paralelo (MIR). Así **la mitad de los pacientes reciben los tratamientos en secuencia A→B y la otra mitad en secuencia B→A**, con un periodo de blanqueo entre ambos fármacos para evitar posibles influencias de un tratamiento sobre el otro (2MIR), es decir, intentan evitar el efecto secuencia o efecto residual, que es el **condicionamiento que el primer fármaco podría ejercer sobre el efecto del segundo**. Por lo tanto, a diferencia del ensayo en paralelo, en el análisis estadístico del ensayo cruzado deben tenerse en cuenta los factores tiempo, tratamiento y secuencia (MIR).
- Un inconveniente en el ensayo clínico cruzado es el **efecto periodo**: dado que cada paciente se observa en dos periodos distintos, **posibles fluctuaciones o cambios en el comportamiento de la enfermedad** pueden desfigurar los resultados. No se puede realizar un ensayo clínico cruzado cuando el efecto de uno de los tratamientos es irreversible (MIR).

C. DISEÑO FACTORIAL:

- Se emplea cuando se pretende analizar el efecto de **posibles interacciones entre dos intervenciones** (que se potenciasen o antagonizasen). Ejemplo (cuatro grupos): a) A + placebo de B; b) B + placebo de A; c) A + B; y d) placebo de A + placebo de B.

D. DISEÑO SECUENCIAL:

- Su particularidad es que **se van evaluando los resultados al tiempo que se va haciendo el estudio**, pudiendo, en función de los mismos, **modificar las características** iniciales del estudio. Así el tamaño muestral, tradicionalmente establecido a priori (ensayo cruzado

y paralelo, de diseño factorial, enmascarado (MIR), no está predeterminado en el diseño secuencial (2MIR), y dependerá de los resultados que vayan saliendo.

1.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

- En el análisis final de los resultados, lo primero que debemos hacer es comparar las características basales de los dos grupos para comprobar que son homogéneos (MIR).

A. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR (MIR):

- En un estudio se pueden producir fallos del cumplimiento por parte del paciente o traspasados o transferidos por error del investigador. Ante estas situaciones cabría pensar en excluir a no cumplidores o trasferidos. Sin embargo, si estos individuos se excluyen, podrían estar asociados sistemáticamente a sujetos de determinadas características en los distintos grupos, e introducir sesgos en la comparación. Por este motivo, no se recomienda en general la exclusión de no cumplidores en el análisis (2MIR).
- El análisis por intención de tratar consiste en realizar el seguimiento y la evaluación de todos los sujetos, e incluirlos en el análisis en el grupo al que fueron asignados inicialmente, independientemente de la intervención que recibieran en la práctica (4MIR). Más adecuado que el análisis por protocolo (análisis de los casos válidos) (MIR).

B. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (MIR):

- Consiste en realizar un estudio de los resultados en subconjuntos de los grupos tratados, con el fin inicial de definir mejor algún efecto en particular. Sin embargo, no es correcto estudiar la interacción entre la intervención y un factor mediante contrastes de hipótesis independientes dentro de los subgrupos formados en función de los valores de dicho factor (5MIR). El análisis de subgrupos tiene un carácter exploratorio, es decir, sirve para generar nuevas hipótesis pero no para confirmarlas (MIR). Un ejemplo típico es el análisis explicativo, que analiza sólo los subgrupos de individuos que cumplieron bien la intervención. En general, **NO SE RECOMIENDA realizar análisis de subgrupos**.

1.4. EFICACIA ATRIBUIBLE AL TRATAMIENTO (ETX-ENO TX)

- No todas las curaciones observadas en el grupo tratado son atribuibles a un efecto real del tratamiento, ya que se encuentran curaciones también en los grupos control con placebo.
- cálculo NNT (número de pacientes que necesita tratar) (5MIR):
- El cálculo del índice de intervención o número mínimo de pacientes que es necesario tratar con un medicamento para obtener una curación atribuible a su eficacia (por encima de la del control o placebo) se realiza mediante el recíproco de la diferencia de eficacias (tratados- placebo) (6MIR):

$$1/(E_t - E_{p.c.})$$

- Ejemplo: si se cura un 15% de los sujetos tratados y un 10% de los sujetos que recibieron placebo, habría que tratar a 20 personas (3MIR) $(1/(15-10\%)) = 1/5\% = 100/5$ para conseguir una curación que fuese efecto de la intervención evaluada.

2. INTRODUCCIÓN DE NUEVAS INTERVENCIONES

- En un ensayo clínico terapéutico se distinguen 4 fases:

- Fase I: se estudia la seguridad de un fármaco en voluntarios sanos (MIR).
- Fase II: se verifica la eficacia del nuevo fármaco en sujetos con la enfermedad que se pretende tratar con el fármaco, estudiando los intervalos de dosis terapéutica (MIR).
- Fase III (ensayo clínico controlado y aleatorio): se compara eficacia y seguridad del nuevo fármaco a corto y largo plazo (MIR) con el fármaco eficaz vigente o placebo (fundamentalmente si no existe ningún fármaco eficaz vigente). Superadas estas tres fases podemos ya solicitar la comercialización del fármaco a las autoridades sanitarias.
- Fase IV o de postcomercialización: se evalúa la seguridad y verificar la efectividad en la práctica clínica habitual (MIR).

2.1. SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

- Al revisar la literatura científica debemos distinguir entre el concepto de diferencia clínicamente significativa (mejor eficacia clara de un nuevo fármaco) y diferencia estadísticamente significativa (valor de p inferior al valor preestablecido de error α). Aunque exista una diferencia relativamente importante, es posible **NO** encontrar una diferencia significativa si se ha estudiado un número insuficiente de sujetos (MIR). Y viceversa: el hallazgo de una diferencia significativa puede deberse a haber estudiado un número excesivo de sujetos.

2.2. DECISIÓN CLÍNICA

- En los ensayos clínicos a veces se encuentran diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente relevantes (MIR). Por ello seleccionaremos, para la introducción de un nuevo tratamiento, estudios clínicos aleatorizados y enmascarados en los que se comparen ambos tratamientos y el nuevo resulte significativamente más eficaz (3MIR) y que la probabilidad de obtener un buen resultado sea mayor que con los tratamientos previos (MIR).

3. ESTUDIO PRAGMÁTICO

- Un estudio diseñado para evaluar la efectividad de las intervenciones sanitarias (estudio de efectividad, naturalísticos o pragmáticos). La diferencia fundamental es que se utilizan condiciones más reales y parecidas a la práctica clínica habitual, con criterios de inclusión amplios (MIR).

4. ENSAYOS DE CAMPO

- Estudios epidemiológicos experimentales donde el objeto del estudio son comunidades, y se incluyen sujetos sanos. Ejemplos: ensayos de vacunas.

A. CARACTERÍSTICAS

- Pretenden un cambio en la población sana (MIR) (medidas preventivas), aunque se aplica individualmente.
- Requieren estudios preliminares que garanticen la inocuidad de la intervención y la pertinencia del estudio.
- Son estudios cuasiexperimentales (no aleatorización individual, sino comunidades enteras)
- Sesgo de selección infrecuente (MIR).
- Deben tener en cuenta los aspectos éticos (MIR)
- Estudios costosos (MIR), de seguimiento prolongado, que requiere un gran número de individuos (MIR) y por ende de difícil ejecución (MIR).

5. ENSAYOS COMUNITARIOS

- El ensayo comunitario o de intervención comunitaria es un estudio cuasiexperimental (MIR) en el que la intervención preventiva es aplicada colectivamente. Ejemplo: fluoración del agua de bebida para la prevención de la pérdida de piezas dentarias en la población infantil.

1. Introducción

Resulta imposible leer todos los estudios científicos realizados diariamente sobre un tema. De ahí la importancia y utilidad de los estudios de revisión. Tradicionalmente se realizan **revisiones narrativas** que son de utilidad para adquirir una perspectiva amplia sobre un tema (se revisan muchos conceptos sobre una enfermedad, por ejemplo se revisa "el linfoma no Hodgkin"). Pero tienen el inconveniente de que no plantean preguntas bien definidas y por tanto sus conclusiones son más difusas y pueden estar sesgadas.

Las **revisiones sistemáticas** aplican el método científico a la revisión de una única cuestión respecto a una enfermedad (del tipo "comparación entre el tratamiento con amoxicilina y el tratamiento con antiinflamatorios de la otitis media aguda en niños"), y son en sí mismo estudios científicos en toda regla. La selección de los artículos que se incluirán en la revisión se determina a priori, y la síntesis de los datos se basa en la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión. Cuando en la revisión sistemática aplicamos un método estadístico de integración de varios estudios científicos, se trata de un **metaanálisis**.

El metaanálisis consiste por tanto en un **análisis estadístico** basado en la **integración de los resultados de varios estudios individuales** sobre un mismo problema de salud. Debe realizarse una búsqueda exhaustiva de todos los estudios, analizar su metodología y resultados y compararlos entre sí, para llegar a cuantificar mediante **estimadores estadísticos combinados** el problema a estudio a estudio.

Es una revisión en la se combinan estadísticamente los resultados de los estudios incluidos (2MIR).

El Metaanálisis tiene una serie de **limitaciones** que pueden alterar su validez, derivadas de:

- La **heterogeneidad** de los estudios que incluimos en el metaanálisis.
- El **sesgo de publicación**. Se tiende a publicar los resultados positivos (encontrar una diferencia entre un tratamiento A y B, por ejemplo), en lugar de los negativos (no encontrar diferencias), sobre todo si una compañía farmacéutica patrocina el estudio. Las publicaciones duplicadas (publicar lo mismo en dos revistas diferentes) pueden influir en la validez del metaanálisis. Muchos metaanálisis se centran sólo en estudios publicados en inglés, ignorando otros idiomas (y por tanto dan una información incompleta).
- La existencia de sesgos en los **propios estudios incluidos** en el metaanálisis.

Cuando se espera que los resultados incluidos en el metaanálisis son homogéneos, se usa un **MODELO DE EFECTOS FIJOS**. Si por el contrario se espera que sean muy **diferentes** entre sí, se usa un modelo de efectos **VARIABLES**. Este diseño conceden un peso excesivo a los estudios con pequeño tamaño muestral (MIR)..

MIR 02 (7453): ¿Cuál de las siguientes definiciones se corresponde con mayor precisión al concepto de Metaanálisis?:

1. Es una revisión narrativa en la que la bibliografía se busca de manera no estructurada.
2. Es una revisión narrativa en la que la bibliografía se busca de manera estructurada.
3. Es una revisión narrativa en la que se presentan tablas estructuradas de los resultados de los distintos estudios incluidos.
4. **Es una revisión en la se combinan estadísticamente los resultados de los estudios incluidos.***
5. Es una revisión sistemática en las que se presentan tablas estructuradas de los resultados de los distintos estudios incluidos.

Sólo la opción 4 nos habla de una combinación estadística sobre los resultados de diferentes estudios.

MIR 06 (8491): Señale cuál de las siguientes afirmaciones sobre el metaanálisis es correcta:

1. **Agrega resultados de varios ensayos clínicos de diseño similar.***
2. Es un ensayo clínico que se realiza tras la comercialización.
3. Es un análisis de la población que recibirá un tratamiento.
4. Es una combinación de diseños en un análisis.
5. Es un estudio de seguimiento de pacientes que han abandonado un ensayo clínico.

MIR 07 (8753): ¿Qué es un metaanálisis?:

1. Un sistema de análisis estadístico que agrupa las variables secundarias para aumentar la potencia estadística de un estudio determinado.
2. Una revisión sistemática de la literatura sobre un determinado tema realizada con criterios explícitos en fuentes bibliográficas.
3. Una metodología estadística centrada en el análisis económico de los fármacos.
4. Un sistema de asignación aleatoria de pacientes dentro de un ensayo clínico cuyo objetivo es garantizar la ausencia de sesgos de selección.
5. **Un sistema de análisis para agrupar y resumir conjuntamente los resultados de diferentes ensayos clínicos sobre una misma materia.***

MIR 08 (8995): ¿Qué es un metaanálisis?:

1. Es una manera de analizar los datos de un estudio.
2. Es una manera de agrupar estudios heterogéneos.
3. Es un tipo de revisión narrativa.
4. **Es una manera sistemática de agrupar los resultados de diversos estudios.***
5. Es una manera de hacer búsquedas bibliográficas.

MIR 10 (9489): Respecto al meta-análisis de ensayos clínicos señale la respuesta **CORRECTA**:

1. La heterogeneidad de los estudios incluidos potencia la precisión y exactitud de los resultados agregados.
2. El sesgo de publicación consiste en publicar los estudios negativos para perjudicar a los promotores de los mismos.
3. **Cuando los resultados de los ensayos son homogéneos es apropiado aplicar un modelo de efectos fijos.***
4. Con los modelos de efectos aleatorios (al azar) los intervalos de confianza son más estrechos que con los modelos de efectos fijos.
5. Permite generar un estimador del efecto con intervalos de confianza habitualmente más amplios que los de cada estudio por separado.

MIR 12 (9958): Una de las siguientes afirmaciones sobre el meta-análisis de ensayos clínicos es cierta:

1. La posible heterogeneidad de los estudios incluidos se suele examinar con el método conocido como el gráfico en embudo (funnel plot).
2. **Una de las desventajas de los modelos de efectos aleatorios es que conceden un peso excesivo a los estudios con pequeño tamaño muestral.***
3. El meta-análisis consiste en el análisis estadístico del conjunto de resultados obtenidos en un ensayo clínico sobre diferentes cuestiones.
4. El análisis de sensibilidad no sirve para evaluar el sesgo de publicación.
5. No es necesario valorar la calidad de los estudios incluidos.



2. Etapas de un metaanálisis



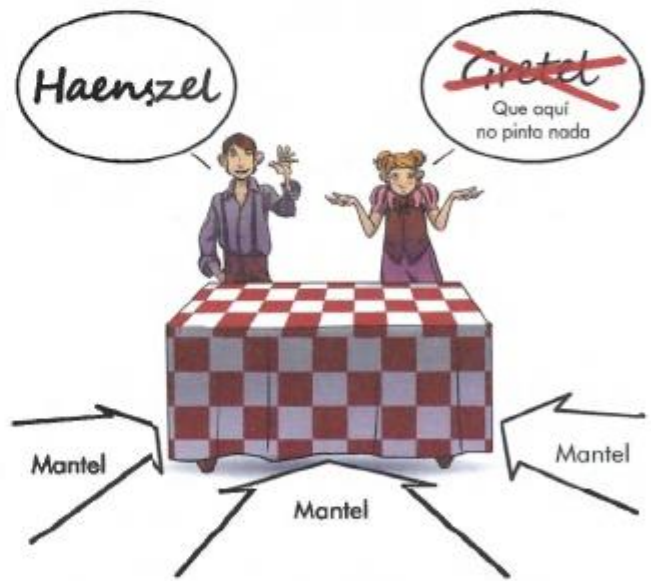
Nathan Mantel

- b. Cuantificación de lo que se va a medir para observar los efectos de cada estudio (muerte / supervivencia, RR, OR, etc).
 - c. Criterios de inclusión o exclusión de cada estudio en el metaanálisis. Generalmente se incluirán ensayos clínicos aleatorizados.
 - d. Previsión de posibles situaciones que requieran análisis de sensibilidad.
3. Localización de los estudios de investigación. Han de incluirse fuentes informales (archivos personales de expertos, trabajos en congresos...) así como fuentes primarias (las revistas conocidas de una determinada especialidad), además de los motores de búsqueda habituales (Medline, Embase), que son las fuentes secundarias.
 4. Clasificación de los estudios en aceptados o rechazados, según los criterios que establecimos en el protocolo.
 5. Búsqueda de la información dentro de cada estudio. Características y calidad metodológica, y resultados (RR, OR...)
 6. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.
 7. Análisis de la heterogeneidad de los estudios incluidos en el metaanálisis.
 8. Combinación de resultados (de los distintos estudios individuales). Suele usarse el Método de Mantel-Haenszel.
 9. Identificación de posibles sesgos de publicación. (Publicación negativa, publicación múltiple). Se usa el "Funnel plot" o diagrama de embudo.
 10. Análisis de sensibilidad. Consiste en comprobar la influencia de algún estudio (por ejemplo, uno con participantes muy diferentes al resto de estudios, o resultados muy dispares) en la estimación global del efecto. Se repite el metaanálisis, pero excluyendo ese estudio. Así se mide la robustez del resultado. (¡Cuidado con el nombre "sensibilidad, que puede inducir a error!")
 11. Conclusión del metaanálisis y recomendaciones. El resultado se expresa en un "forest plot".



William Haenszel

1. Establecer el problema que se desea estudiar.
2. Realizar un protocolo en el que se establecen, a priori, cuales serán los criterios que se emplearán los criterios que se emplearán en la revisión. El protocolo previene sesgos. Incluye:
 - a. Pregunta que se quiere responder, generalmente expresada como una pregunta PICO (Paciente, Intervención, Control, Outcome o resultado)



MIR 13 (10193) (194): ¿Cuál de las siguientes aseveraciones sobre el meta-análisis es correcta?

1. El objetivo del meta-análisis es resumir cuantitativamente los resultados de los estudios realizados. *
2. El meta-análisis es un ensayo clínico de grandes proporciones.
3. Sería deseable evitar los ensayos clínicos negativos, así como los no publicados, para impedir sesgos de selección.
4. Por definición, todos los meta-análisis son una fuente fidedigna de evidencia, siendo irrelevante la calidad de los ensayos o si incluyen los resultados de ensayos clínicos aleatorizados.
5. El meta-análisis subsanara los errores de realización de los ensayos.



RESUMEN DE METAANÁLISIS

- Las revisiones narrativas tienen el inconveniente de que no plantean preguntas bien definidas y por tanto sus conclusiones son más difusas y pueden estar sesgadas.
- Las revisiones sistemáticas aplican el método científico a la revisión de una única cuestión respecto a una enfermedad y son estudios científicos por sí mismas.
- El metaanálisis es un análisis estadístico basado en la integración de los resultados de varios estudios individuales sobre un mismo problema de salud (2MIR).

1. Introducción

A. VALIDEZ INTERNA Y CLÍNICA:

En todo estudio epidemiológico el investigador debe seleccionar los procedimientos más adecuados con vistas a obtener la validez suficiente en las medidas que debe realizar en su estudio. La validez interna de una prueba diagnóstica se mide por su sensibilidad y especificidad fundamentalmente. Esta validez es propia del test diagnóstico y no se verá influida por condicionantes propios de la enfermedad que diagnostica (independientes de la prevalencia de la enfermedad (MIR)). La validez interna de un test es un prerrequisito para un buena validez externa (MIR).

MIR 01 (7183): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación al estudio de evaluación de pruebas diagnósticas?

1. La validez externa de una prueba de detección o diagnóstica cuenta con su habilidad para producir resultados comparables.
2. La validez de criterio es el grado en que las medidas se correlacionan con una prueba de referencia del fenómeno en estudio.
3. La validez concurrente se explora cuando la medida y el criterio se refieren al mismo punto en el tiempo (estudio transversal).
4. Una prueba de detección no intenta ser diagnóstica.
5. La validez externa buena de una prueba es un prerrequisito para la evaluación de la validez interna de una prueba.*

La validez externa es la capacidad para que los resultados sean extrapolables a otras poblaciones y puedan ser comparables. La validez de criterio de una medida se evalúa comparando los resultados obtenidos con una prueba con los obtenidos con la gold standard (cuya validez ha sido establecida con anterioridad). Este atributo se fundamenta en la validación de pruebas a través de su sensibilidad, especificidad, valores predictivos y curva de la característica operativa del receptor (curva ROC).

Sin embargo, de un test también se necesita conocer el grado en que se ajusta a la realidad clínica, es decir, sus valores predictivos. En la práctica un sujeto puede dar positivo o negativo en un test y debemos saber cómo interpretar esos resultados. Estos valores predicen, dado un resultado de un test (positivo o negativo), cuál es la probabilidad que tiene el sujeto de tener (en test positivo) o no tener (en test negativo) una determinada enfermedad.

B. PRUEBA DE REFERENCIA:

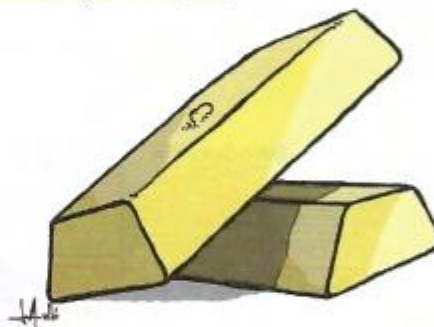
Para validar una nueva prueba diagnóstica necesitamos comparar sus positivos y negativos con la prueba gold standard o prueba de referencia -validez de criterio (MIR)- (la que diagnostica siempre bien; al menos en teoría). Debemos tener en cuenta que:

- Se trata de una comparación ciega o enmascarada e independiente entre la prueba a estudio y el estándar seleccionado (2MIR) donde no debemos modificar el espectro de los sujetos (2MIR) sobre los que aplicaremos la prueba (buscaremos un espectro apropiado, pudiendo producir en ocasiones el espectro de pacientes un grave problema de validez (MIR)).



La validación de una prueba diagnóstica se realiza mediante la comparación de sus resultados con los obtenidos mediante la prueba de referencia ("ideales").

- Se aplica el patrón de referencia de forma independiente del resultado de la prueba diagnóstica (2MIR). La independencia de la prueba a validar respecto de la prueba de referencia es el factor que previene frente a posibles sesgos (ej. información) en la evaluación de pruebas diagnósticas (MIR).



La prueba de referencia o gold standard se aplica de forma independiente del resultado de la prueba que se está validando, evitando así sesgos de información.

- El tamaño muestral debe ser calculado en función de los índices de sensibilidad y especificidad de la prueba (MIR).
- La prueba diagnóstica debe ser razonablemente asequible, correcta y precisa dentro de su entorno (2MIR).
- El análisis discrepante utiliza una prueba diagnóstica adicional para resolver las discrepancias observadas entre una nueva prueba y un criterio de referencia imperfecto (MIR).
- La influencia de la información clínica puede aumentar la sensibilidad de una prueba diagnóstica (MIR), de forma que cuando una prueba se aplica a población asintomática la sensibilidad tiende a ser más baja y la especificidad más elevada que cuando se aplica a pacientes con indicio clínico de la enfermedad (MIR).
- Como sabemos la precisión de las estimaciones aumenta a medida que aumenta el tamaño muestral (MIR).

MIR 00 Familia (6694): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **INCORRECTA** para considerar que un estudio científico sobre pruebas diagnósticas aporta una buena evidencia?

1. Se trata de una comparación ciega e independiente entre la prueba a estudio y el estándar seleccionado.
2. Se ha reducido el espectro de enfermedad para poder valorar a pacientes en situación de alto riesgo.*
3. Se aplicó el patrón de referencia independiente del resultado de la prueba diagnóstica.
4. El tamaño muestral fue calculado para los índices de sensibilidad y especificidad.
5. Es la prueba diagnóstica razonablemente asequible, correcta y precisa dentro de su entorno.

MIR 00 (6931): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con los errores sistemáticos de estudios de evaluación de pruebas diagnósticas?:

1. La independencia de una prueba de los métodos por medio de los cuales se establece el diagnóstico verdadero es el factor que origina más sesgos en la evaluación de pruebas diagnósticas.*
2. El espectro de pacientes a los que se le aplica la prueba puede originar un grave problema de validez.
3. La influencia de la información clínica puede aumentar la sensibilidad de una prueba diagnóstica.
4. La precisión de las estimaciones de la sensibilidad aumenta a medida que aumenta el número de individuos en los cuales se basan la estimación.
5. Cuando una prueba se aplica a población asintomática la sensibilidad tiende a ser más baja y la especificidad más elevada que cuando se aplica a pacientes con indicio de la enfermedad.

MIR 02 (7449): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación a la lectura crítica sobre un artículo de evaluación de una prueba diagnóstica?:

1. En el material y métodos se menciona que tuvo lugar una comparación independiente y enmascarada con un patrón de referencia.
2. En el material y métodos se menciona que se evaluó la prueba diagnóstica en un espectro adecuado de pacientes.
3. En el material y métodos se menciona que se aplicó el patrón de referencia con independencia del resultado de la prueba diagnóstica.
4. Cuando una prueba presenta una sensibilidad muy alta un resultado positivo hace realmente posible el diagnóstico.*
5. La prueba diagnóstica está disponible y resulta razonablemente asequible en su medio.

Si una prueba tiene una alta sensibilidad un resultado negativo hace realmente posible la ausencia de enfermedad, ya que detecta muy bien los enfermos.

C. TIPOS DE DISEÑOS EN LA VALORACIÓN DE PRUEBAS:

El aspecto central es que represente a la población en la que se aplicará la prueba. Debe siempre garantizarse la independencia entre las diferentes observaciones, y utilizar técnicas de enmascaramiento.

Los diseños de estudios para la evaluación de pruebas diagnósticas han de tener siempre en cuenta que el diagnóstico se refiere a una situación en un punto concreto dentro de la historia natural de la enfermedad (MIR).

▪ Estudio de corte o transversal:

Es el único que se utiliza en la valoración e la reproducibilidad y el segundo, en orden de frecuencia, en el estudio de la validez (MIR). Es el estudio que menos problemas ofrece al poder obtener una estimación de la prevalencia de la condición en estudio. Generalmente se llevan a cabo sobre pacientes dentro del diagnóstico diferencial de la enfermedad que se quiere diagnosticar.

▪ Estudio de casos y controles:

Es el diseño que más se usa en el estudio de validez (MIR), pero también el que más problemas plantea (MIR). Se selecciona un grupo de sujetos que tiene la enfermedad diana y otro que no la tiene, según los resultados de la prueba de referencia. Los casos deben representar adecuadamente el espectro de la enfermedad y no ceñirse en exclusiva a los casos más graves (MIR). Los controles han de representar el conjunto de diagnósticos diferenciales de la enfermedad problema.

Si la prevalencia no se mantiene en el grupo seleccionado (los enfermos no mantienen la proporción respecto a los sanos), no pueden calcularse los valores predictivos (MIR) (su cálculo es un error muy frecuente). Podría obtenerse la prevalencia de otras fuentes.

▪ Estudio de cohortes:

Se utiliza con menos frecuencia. Hay dos cohortes, los que dan positivo y los que dan negativo en la prueba. Sólo se confirman con la prueba de referencia los resultados positivos, no así los negativos (por razones éticas: ¿hacer

colonoscopia y biopsia en sujetos que han resultado negativos en la prueba a validar? ¿con los riesgos inherentes a la colonoscopia y biopsia?). Los negativos se confirman o no con el seguimiento (no se llega a diagnosticar un cáncer de colon posteriormente, por ejemplo). Sin embargo, los resultados de un seguimiento no pueden utilizarse como patrón oro, por poder producir importantes sesgos (MIR)

MIR 02 (7448): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con el tipo de diseños a utilizar para evaluar la validez de una prueba diagnóstica?:

1. El diseño más frecuente, para evaluar la validez de una prueba diagnóstica es el estudio de corte o transversal.(¿)
2. El estudio caso-control es que origina, habitualmente más problemas de validez interna.
3. En un diseño caso-control, los casos deben representar el espectro de la enfermedad y no ceñirse sólo a los más graves.
4. Los resultados de un seguimiento pueden servir de patrón oro en enfermedades y no introducen errores sistemáticos en su evaluación.*
5. Si los enfermos no mantienen la proporción debida con respecto a los no enfermos no se pueden calcular los valores predictivos.

NOTA: Esta pregunta parece haber sido sacada del Piédrola 10ª edición. Sin embargo, según dicha fuente es el diseño caso-control el más frecuente, aunque el que más problemas plantea también en cuanto a la validez (como es habitual en este tipo de diseños). El segundo sería el estudio de corte.

2. Validez interna de un test

En el estudio sobre la validez de una prueba diagnóstica el fundamento es determinar el grado en que ésta puede distinguir entre los individuos que presentan la enfermedad y los que no la presentan. Para ello, se compara la prueba a estudio con la prueba gold standard o patrón de referencia que, teóricamente siempre será positivo en los pacientes con enfermedad y siempre negativo en los que no la presentan. De este modo, se podrán determinar las proporciones (probabilidad) de las distintas posibilidades que pueden ocurrir: verdaderos positivos (VP, acierto de la prueba en identificar a un enfermo), verdaderos negativos (VN, acierto de la prueba en identificar a un sano), falsos positivos (FP, fallo de la prueba: da positivo en un sano) y falsos negativos (FN, fallo de la prueba: da negativo en un enfermo).

	Enfermo ¹	Sano ¹	Suma
Test positivo	VP	FP	VP+FP
Test negativo	FN	VN	FN+VN
Suma	VP+FN	FP+VN	N
	Enfermo ²	Sano ¹	Suma

Ejemplo (que utilizaremos en todo el capítulo):

	Enfermo	Sano	Suma
Test positivo	80	20	100
Test negativo	10	90	100
Suma	90	110	200
	Enfermo	Sano	Suma

La comparación de la prueba con el estándar de oro nos permitirá calcular la probabilidad de estos posibles resultados entre los enfermos y entre los sanos, y definir respectivamente la sensibilidad y la especificidad de la prueba.

MIR 10 (9471): Unos investigadores realizan un estudio con pacientes diabéticos provenientes de una unidad de diabetes hospitalaria. La aplicación de los resultados del estudio a pacientes de una consulta de medicina de familia puede ser errónea por un problema de:

1 La prueba que decide quién está enfermo o sano es la gold estándar.
2 La prueba que decide quién está enfermo o sano es la gold estándar.

1. Validez interna.
2. Validez externa.*
3. Precisión.
4. Sesgo de clasificación.
5. Confusión.

2.1. Sensibilidad (S)

La sensibilidad es la probabilidad de resultar positivo para la prueba bajo la condición de estar enfermo, es decir, probabilidad de diagnosticar a un individuo como enfermo cuando realmente lo está. Podemos entenderla como capacidad de detección de enfermos (detección) o como los positivos de entre todos los enfermos. De hecho, para descartar, en principio, un diagnóstico debe utilizarse una prueba de alta sensibilidad, aunque no sea muy específica (MIR).

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN} \text{ (4MIR)}$$

En el ejemplo anterior la sensibilidad es $80/90 = 88.89\%$.



La sensibilidad es la capacidad de detectar enfermos: los enfermos que vemos bien (VP) entre el total de enfermos (los que vemos bien, VP, y no vemos, FN).

MIR 00 Familia (6697): Se evalúa la validez de criterio de una nueva prueba de hibridación para la detección de la infección por virus del papiloma humano (VPH) en el cuello uterino. El estándar es la hibridación por transferencia de Southern. En la muestra de 400 sujetos se obtienen resultados positivos en 70 de las 140 enfermas y en 26 de las sanas. ¿Cuál es la sensibilidad de la prueba?:

1. 0,17.
2. 0,34.
3. 0,18.
4. 0,10.
5. 0,50.*

70 de las 140 enfermas $\rightarrow S = 50\% (70/140)$.

$$S (\%) = 1 - \text{Proporción de FN} (\%) \text{ (2MIR)}$$

La proporción de FN en el ejemplo anterior es: (número de falsos negativos/ total enfermos) $\rightarrow (10/90) = 11.11\%$. Por tanto, $S = 1 - 0.1111 = 0.8889$.

MIR 08 (8996): ¿Cuál de las características de un test diagnóstico es análoga al poder o potencia de un estudio?:

1. Valor predictivo positivo.
2. Valor predictivo negativo.
3. Sensibilidad.*
4. Especificidad.
5. Utilidad.

MIR 10 (9483): La proporción de pacientes hipertensos correctamente identificados por una nueva prueba es del 85%. Este valor representa:

1. La especificidad.
2. El valor predictivo positivo.
3. La sensibilidad.*
4. Los falsos negativos.
5. El valor predictivo negativo.

MIR 11 (9723): La sensibilidad de una prueba diagnóstica mide:

1. La proporción de casos de pacientes sin la enfermedad que presentan un resultado negativo de la prueba diagnóstica.
2. La proporción de casos de pacientes sin la enfermedad que presentan un resultado positivo de la prueba diagnóstica.
3. La proporción de pacientes que se someten a la prueba que tienen la enfermedad.
4. La proporción de casos de enfermos con resultado positivo de la prueba diagnóstica.*
5. La proporción de casos con resultado positivo de la prueba que son verdaderamente enfermos.

MIR 12 (9962): Una prueba diagnóstica tiene una sensibilidad del 95%, ¿qué nos indica este resultado?:

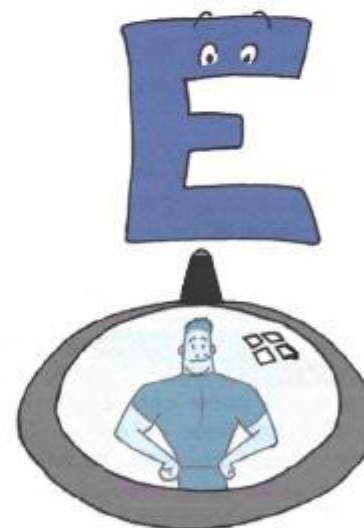
1. La prueba dará, como máximo, un 5% de falsos negativos.*
2. La prueba dará, como máximo, un 5% de falsos positivos.
3. La probabilidad que un resultado positivo corresponda realmente a un enfermo será alta.
4. La probabilidad que un resultado negativo corresponda realmente a un sano será alta.
5. La prueba será muy específica.

2.2. Especificidad (E)

La especificidad es la probabilidad de resultar negativo para la prueba bajo la condición de estar sano, es decir, probabilidad de diagnosticar a un individuo como sano cuando realmente está sano. Podemos entenderla como capacidad de descarte de sanos (discriminación) o como los negativos de entre todos los sanos.

$$E = \frac{VN}{VN + FP} \text{ (2MIR)}$$

En el ejemplo anterior la especificidad es $(90/110) = 81.82\%$.



La especificidad es la capacidad de descartar sanos: los sanos que vemos bien (VN) entre todos los sanos (los bien vistos, VN, y los mal vistos, FP).

Una prueba muy específica tiene pocos falsos positivos aplicada a una población de sanos (MIR).

$$E (\%) = 1 - \text{Proporción de FP} (\%) \text{ (3MIR)}$$

La proporción de FP en el ejemplo anterior es: (número de falsos positivos/ total sanos) $\rightarrow (20/110) = 18.18\%$. Por tanto, $E = 1 - 0.1818 = 0.8182$.

MIR 07 (8756): El resultado de un electrocardiograma de esfuerzo, para la predicción de una enfermedad coronaria, cambia si se varían los milímetros de depresión del segmento ST que definen el resultado anormal. Si se considera como resultado anormal a partir de los 2 mm de depresión del segmento ST en lugar de a partir de 0,5 mm. Señala la respuesta correcta:

1. La sensibilidad aumenta.
2. Es necesario representar los falsos negativos frente a los verdaderos negativos en una curva ROC.
3. La especificidad aumenta.*
4. Los falsos positivos aumentan.
5. Es necesario representar los falsos negativos frente a los falsos positivos en una curva ROC.

MIR 08 (9008): La probabilidad de que un individuo tomado aleatoriamente en una serie de sujetos de estudio tenga un resultado negativo en las pruebas diagnósticas si realmente no tiene la enfermedad se denomina:

1. Sensibilidad.
2. Especificidad.*
3. Proporción de falsos negativos.
4. Proporción de falsos positivos.
5. Valor predictivo negativo.

Relacionad...	Con...
Sensibilidad (detecta enfermos)	Proporción de FN (no el número absoluto)
Especificidad (detecta sanos)	Proporción de FP (no el número absoluto)

repeMIR

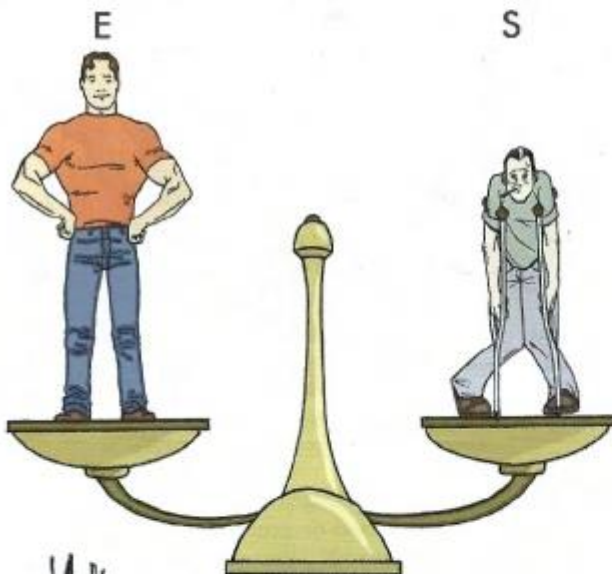
La sensibilidad mide la capacidad de acierto en detectar enfermos.

La especificidad mide la capacidad de acierto en descartar sanos. (6+)

2.3. Balance entre sensibilidad y especificidad

Hasta el momento, hemos definido los conceptos de sensibilidad y especificidad considerando los posibles resultados de una prueba en forma de dos categorías excluyentes: "prueba positiva" y "prueba negativa".

En realidad, muchas pruebas diagnósticas ofrecen sus resultados en forma de variable cuantitativa continua; son casos frecuentes: glucemia, uremia, iones en sangre y orina, uricemia... Con este tipo de pruebas, se debe decidir a partir de qué valor se considera "positivo" el resultado. Dicho valor se denomina punto de corte.



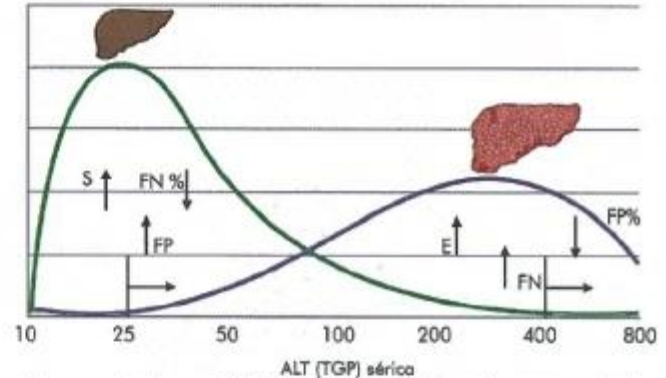
© Curso Intensivo MIR Asturias

En enfermedades definidas por valores de variables continuas, se requiere un correcto ajuste en el punto de corte a partir del que se define enfermedad

EJEMPLO:

Supongamos que utilizamos la determinación de niveles séricos de ALT (TGP) en el diagnóstico de hepatitis. Si fijásemos el punto de corte en 400 U/l (>400 → hepatitis) la prueba sería muy específica ya que prácticamente todos los pacientes con valores tan altos o más tendrían hepatitis. Sin embargo, la prueba sería poco sensible ya que una proporción importante de enfermos con hepatitis presentaría valores inferiores a 400 U/l.

Por el contrario, si estableciésemos el punto de corte en 25 U/l (>25 → hepatitis), la prueba sería muy sensible ya que la mayoría de pacientes con hepatitis presentan valores superiores. Pero resultaría menos específica, ya que una proporción de sujetos sin hepatitis puede presentar en el momento de la prueba valores superiores a 25 U/l.



Ante un punto de corte 25 de ALT, la S para hepatitis es muy alta (pocos FN) y baja la E. Ante un punto de corte de 400, la E es muy alta (pocos FP) pero muy escasa S.

En qué valor situar el punto de corte en un test diagnóstico es una decisión que supone un compromiso entre sensibilidad y especificidad. Para una prueba que se considere positiva cuando su valor es elevado, la elección de un punto de corte "alto" supondrá más especificidad y menos sensibilidad, y la elección de un punto de corte "bajo" favorecerá la sensibilidad, pero la prueba será menos específica (MIR).

Cuando elegimos un....	Conseguiremos...
Punto de corte "alto" (400 U/l)	Sensibilidad baja y Especificidad alta
Punto de corte "bajo" (25U/l)	Sensibilidad alta y Especificidad baja (MIR)

MIR 11 (9722): Si consideramos una cifra de 24mmHg de tensión intraocular medida por tonometría ocular como criterio diagnóstico de glaucoma en lugar de 20mmHg:

1. Aumenta el número de verdaderos negativos.*
2. Disminuye el número de falsos negativos.
3. Aumenta el número de verdaderos positivos.
4. Aumenta el número de falsos positivos.
5. Aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad.

MIR 13 (10205) (206): Si definimos el punto de corte para diagnosticar insuficiencia renal a través del índice de Filtrado Glomerular (IFG) como 15 ml/min en vez de 60 ml/min está aumentando:

1. La sensibilidad del IFG.
2. La especificidad del IFG.*
3. El Valor Predictivo Positivo del IFG.
4. El Valor Predictivo Negativo del IFG.
5. La Validez interna y externa del IFG.

La sensibilidad y la especificidad se calculan sobre muestras independientes de enfermos y sanos respectivamente y, por tanto, no son probabilidades de sucesos complementarios. Puede ser simultáneamente muy sensible y muy específica. Una prueba muy específica rara vez es positiva si no existe enfermedad (MIR), y una muy sensible rara vez es negativa si existe enfermedad.

Para establecer el punto de corte se debe por lo tanto valorar

las circunstancias y el objetivo de la prueba. Ello significa sopesar la importancia de las proporciones de falsos positivos (ej. cáncer) y falsos negativos (ej. TEP) que arrojaría según cada caso, y el interés prioritario hacia captar sujetos enfermos o descartar individuos sanos. Y así:

Es razonable comenzar el proceso diagnóstico con pruebas muy sensibles y confirmarlo con técnicas específicas (MIR). Un resultado negativo por una prueba muy sensible (no se le escapan los enfermos), descarta prácticamente la enfermedad.

Si una prueba muy sensible, nos ofrece un resultado positivo, no estamos seguros de que esté enfermos (3MIR), pues necesitaríamos una prueba muy específica para ello.

Es preciso seleccionar una prueba sensible cuando las consecuencias de no diagnosticar la enfermedad puedan ser importantes (MIR); y una específica cuando los falsos positivos no sean deseables en diagnósticos porque originen un trauma emocional al sujeto de estudio (3MIR).

La sensibilidad y especificidad no son parámetros complementarios. Se calculan sobre poblaciones diferentes: la S sobre enfermos, y E sobre sanos



Debemos evitar los falsos negativos (alta sensibilidad) en enfermedades potencialmente mortales, siendo más importantes que los falsos positivos si dicha enfermedad no causa un trauma emocional en el paciente.

MIR 00 (6929): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con las pruebas diagnósticas?:

1. Es preciso seleccionar una prueba sensible cuando las consecuencias de no diagnosticar la enfermedad puedan ser importantes.
2. Es razonable comenzar el proceso diagnóstico con pruebas muy sensibles y confirmarlo con técnicas específicas.
3. Una prueba muy específica rara vez es positiva si no existe enfermedad.
4. Los falsos positivos no son deseables en diagnósticos que originen un trauma emocional al sujeto de estudio.
5. Una prueba sensible es sobre todo útil cuando su resultado es positivo.*

MIR 01 (7182): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera en relación con la evaluación de pruebas diagnósticas?:

1. Es preciso seleccionar una prueba específica cuando las consecuencias de omitir un diagnóstico sean importantes.
2. La tuberculosis es un proceso que debe ser estudiado con pruebas de alta especificidad.
3. Una prueba muy sensible rara vez es positiva si no existe enfermedad.
4. Los falsos positivos no son deseables en diagnósticos que originen un trauma emocional al sujeto de estudio.*
5. Una prueba sensible es sobre todo útil cuando su resultado es positivo.

MIR 02 (7447): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con la evaluación de pruebas diagnósticas?:

1. La reproductibilidad intraobservador es el grado de coincidencia que mantiene un observador consigo mismo al valorar la misma muestra.
2. El análisis discrepante utiliza una prueba diagnóstica adicional para resolver las discrepancias observadas entre una nueva prueba y un criterio de referencia imperfecto.
3. Los falsos positivos no son deseables en diagnósticos que originen un trauma emocional al sujeto de estudio.
4. Una prueba sensible es sobre todo útil cuando su resultado es positivo.*
5. Los diseños de estudios para la evaluación de pruebas diagnósticas han de tener siempre en cuenta que el diagnóstico se refiere a una situación en un punto concreto dentro de la historia natural de la enfermedad.

MIR 06 (8492): Para realizar un cribado en su primer momento o fase, ¿qué característica interna del test se suele priorizar?:

1. Que sea muy sensible.*
2. Que sea muy específico.
3. Que sea aplicable a muchas personas.
4. Que sea barato.
5. Alto valor informativo.

MIR 12 (9961): La prueba diagnóstica que se aplica para el cribado de una enfermedad requiere las siguientes características, EXCEPTO:

1. Alta prevalencia de la enfermedad.
2. Alta especificidad de la prueba.*
3. Alta sensibilidad de la prueba.
4. Existencia de recursos de diagnóstico y tratamiento de los sujetos positivos en la prueba.
5. Aceptable para la población.



Los falsos positivos no son deseables en diagnósticos que originen un trauma emocional al sujeto de estudio.

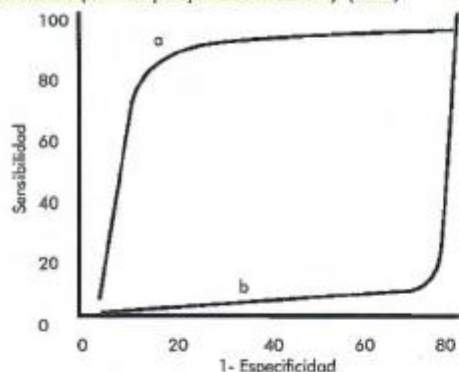
MIR 13 (10206) (207): Disponemos de dos tests para diagnosticar una enfermedad de pronóstico grave. La prueba A tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 60% y la prueba B tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 99%. Disponemos de un tratamiento eficaz pero que produce efectos adversos importantes y además tiene un coste muy elevado. ¿Qué prueba elegiríamos para hacer el diagnóstico?:

1. La prueba A porque detectará menos falsos positivos.
2. La prueba A porque tiene una sensibilidad mayor.
3. La prueba B porque detectará más falsos positivos.
4. La prueba A porque detectará más falsos negativos.
5. La prueba B porque tiene una mayor especificidad.*

2.4. Curva de rendimiento diagnóstico (COR)

La curva COR (ROC³ en inglés) permite comparar las pruebas diagnósticas y ayuda en la toma de decisión sobre el punto de corte que se ha de emplear cuando el parámetro diagnóstico es una variable continua (o al menos escalar).

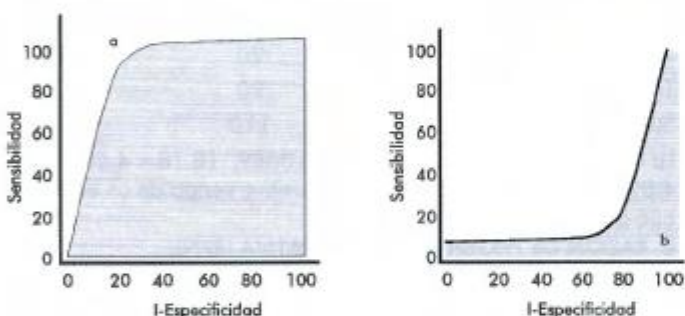
En ella se representa la S en ordenadas y el complementario de la E en abscisas (1 - E: proporción de FP) (MIR).



Una curva COR relaciona la sensibilidad con la proporción de falsos positivos (1-E). La relación entre S y 1 - E es más favorable en la curva "a" que en la curva "b"

Esto significa que el área bajo la curva⁴ representa todos los diagnósticos correctos (VN y VP), mientras que la que queda por encima representa los incorrectos (FP y FN): La exactitud global de una prueba, puede describirse como el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (Curva COR): cuanto mayor es el área mejor es la prueba (MIR).

Como es lógico si se elige un patrón de validez incorrecto, la S y E pueden ser descritas de forma inexacta (MIR), ya que se calculan a partir de dicho patrón. La validez o exactitud de una prueba diagnóstica es independiente del tamaño -amplio o estrecho- de la población a la que se realiza la prueba (MIR).



El área bajo la curva expresa el rendimiento diagnóstico: cuanto más área, mejor es la prueba. La curva "a" es mejor que la curva "b"

MIR 01 (7185): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA en relación con el rendimiento de una prueba diagnóstica?:

1. La exactitud global de una prueba, puede describirse como el área bajo la curva de rendimiento diagnóstico (Curva COR), cuanto mayor es el área mejor es la prueba.
2. La sensibilidad y la especificidad pueden ser descritas de forma inexacta porque se ha escogido un patrón incorrecto de validez.
3. Un amplio espectro de pacientes a los que se le aplica la prueba puede originar un grave problema de validez.*
4. La sensibilidad y la especificidad de una prueba son independientes de la prevalencia de enfermedad en la población de estudio.
5. La relación entre sensibilidad y los falsos positivos puede ser estudiada con una curva de rendimiento diagnóstico (Curva COR).

La curva ROC tiene las siguientes utilidades:

- Ofrece una impresión gráfica de las relaciones entre S y E.
- Facilita la elección de puntos de corte en los criterios

3 ROC. Receiver Operating Characteristic, denominación frecuente en aparatos electrónicos, pero sin significado en medicina (II).

4 Una forma sencilla de calcular el área bajo la curva es mediante la U de Mann-Whitney.

diagnósticos de una prueba diagnóstica (suelen ser puntos de inflexión de la curva).

- Permite conocer la capacidad diagnóstica global de una prueba (área bajo la curva).
- Permite comparar distintas pruebas diagnósticas de manera gráfica.

2.5. Variabilidad y calidad en la medición

A. VARIABILIDAD:

- a. Variabilidad intraobservador: Grado de coincidencia que mantiene un observador consigo mismo al valorar la misma muestra (MIR).
- b. Variabilidad interobservador: Grado de coincidencia entre resultados aportados por distintos observadores.

B. CALIDAD:

- a. Exactitud: Es el grado en que una medición representa el "verdadero" valor que está siendo medido. Se evalúa comparando la medición realizada, con la obtenida mediante el procedimiento de referencia o patrón (gold standard).
- b. Consistencia o fiabilidad (MIR): Ausencia de dispersión entre varias medidas (2MIR). Sinónimos: reproducibilidad (MIR) y repetibilidad.

La fiabilidad de los síntomas puede establecerse poniendo de manifiesto que son descritos de manera similar, por diferentes observadores y en condiciones diferentes (MIR). Las condiciones de medición pueden conducir a un resultado erróneo pero muy fiable, consistente (MIR).

El error aleatorio no afecta la validez interna de las mediciones (MIR)

MIR 00 (6928): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA en relación con la fiabilidad y validez de las medidas clínicas?:

1. La fiabilidad es sinónimo de reproducibilidad y precisión.
2. La fiabilidad de las determinaciones de laboratorio se establece mediante medidas repetidas.
3. La fiabilidad de los síntomas puede establecerse poniendo de manifiesto que son descritos de manera similar, por diferentes observadores y en condiciones diferentes.
4. La falta de validez puede relacionarse con un exceso de error aleatorio.*
5. Las condiciones de medición pueden conducir a un resultado erróneo pero muy fiable.

ÍNDICE KAPPA:

La consistencia, grado de acuerdo entre los clínicos con respecto a un método de medición determinado se puede evaluar mediante varios procedimientos, entre ellos el índice kappa (2MIR). Ej.: se puede valorar el grado de acuerdo de dos radiólogos en clasificar una serie de Rx entre "normales" o "patológicas".

En general cuando la variable medida es cualitativa nominal con un número determinado de categorías, el índice kappa mide la proporción de observaciones que son coincidentes entre dos observadores, una vez eliminada la parte de coincidencia que puede ser explicada por el azar. Es decir, es una medida del acuerdo potencial por encima del azar.

Para el estudio de concordancia de variables cualitativas se utiliza la prueba de Kappa propuesto por Cohen en 1960 (por ejemplo, la clasificación como norma/patológico de una serie de radiografías de tórax). Para la concordancia de variables cuantitativas (como el FEV1), se usa el coeficiente de correlación intraclass. No es correcto usar pruebas de correlación, como el coeficiente de Pearson o el de Spearman, debido a que, si las diferencias entre los dos observadores fuesen sistemáticamente iguales, hallaríamos un coeficiente de Pearson igual a 1, a pesar de que no habría concordancia entre los observadores. La prueba de Kappa ponderada es una forma especial de Kappa que da un valor a las discrepancias entre observadores en función de lo diferentes que sean entre sí esas diferencias (es decir, no es lo mismo una diferencia entre observadores sano/enfermo que dudoso/enfermo).



Jacob Cohen



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

La concordancia entre la interpretación de dos radiólogos en diferentes radiografías se podría establecer por el índice kappa.

Valores de kappa inferiores a 0 indican un acuerdo inferior al esperable al azar, 0 indica un acuerdo nulo, coincidiría con el esperable al azar, entre 0-0.4 indican un bajo acuerdo, entre 0.4-0.75 indica un acuerdo aceptable y valores mayores de 0.75 indican un excelente acuerdo.

MIR 10 (9469): La técnica estadística que debe aplicarse para analizar la concordancia de dos observadores en la medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) es:

1. El coeficiente de correlación de Spearman.
2. El coeficiente de correlación intraclass.*
3. La prueba de Kappa.3
4. La prueba de Kappa ponderada.
5. El test de Cohen.

MIR 12 (9940): La prueba kappa o test de Cohén:

1. Mide la validez interna de una prueba diagnóstica.
2. Mide la validez externa de una prueba diagnóstica.
3. Se mantiene estable para una misma prueba diagnóstica al modificar la frecuencia de la enfermedad.
4. Se mantiene estable para una misma prueba diagnóstica tanto si se utiliza como cribado o prueba clínica.
5. Tiende a disminuir su valor al aumentar el número de categorías de la prueba diagnóstica.*

2.6. Razones de probabilidad

Las razones de probabilidad o verosimilitud ponen en relación la sensibilidad con la especificidad comparando la probabilidad de que un resultado (positivo o negativo)

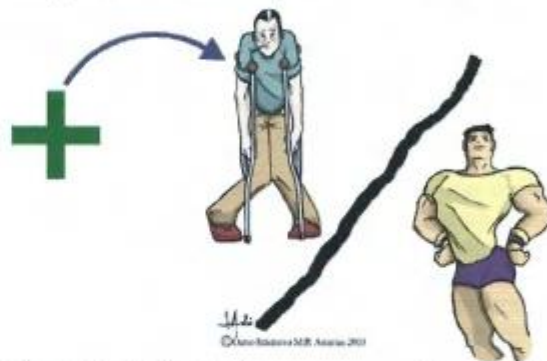
provenga de un enfermo respecto a la probabilidad de que ese resultado provenga de un sano. Las razones de probabilidad no dependen de la prevalencia, al igual que la sensibilidad y la especificidad.

A. RAZÓN DE PROBABILIDAD POSITIVA (RPP) (MIR):

Es la razón entre la probabilidad de que un enfermo dé resultado positivo y la probabilidad de que un sano dé positivo. La probabilidad de que un resultado positivo se produzca en un sujeto enfermo es la sensibilidad (S), y la probabilidad de que un sano produzca un resultado positivo corresponde al suceso complementario de la especificidad (1-E), o proporción de FP.. Así pues,

$$RPP = \frac{S}{1-E} \text{ (MIR)}$$

Expresa el número de veces que es más probable que un resultado positivo venga de un enfermo que de un sano (MIR) (interesa que sea un valor alto).



La RPP expresa el número de veces que es más probable que un resultado positivo provenga de un enfermo (S) respecto a la probabilidad de que venga de un sano (1- E).

En nuestro ejemplo:

	Enfermo	Sano	Suma
Test positivo	80	20	100
Test negativo	10	90	100
Suma	90	110	200

La RPP es: $0.8889 / (1 - 0.8182) = 0.8889 / 0.1818 = 4.89 \rightarrow$ Es 4.89 veces más probable que ese positivo venga de un enfermo que de un sano.

B. RAZÓN DE PROBABILIDAD NEGATIVA (RPN):

Es la razón entre la probabilidad de que un individuo enfermo dé resultado negativo y la probabilidad de que un sano dé negativo. La probabilidad de que un enfermo produzca un resultado negativo corresponde al suceso complementario de la sensibilidad (1-S), o proporción de FN. La probabilidad de que un sano produzca un resultado negativo es la especificidad (E). Por tanto,

$$RPN = \frac{1-S}{E}$$

Expresa el número de veces que es más probable que un resultado negativo venga de un enfermo que de un sano (interesa que sea un valor bajo).



La RPN expresa el número de veces que es más probable que un resultado negativo provenga de un enfermo (1-S) respecto a la probabilidad de que venga de un sano (E).



Interesa ...	Porque...
Alto RPP	Será más probable que el positivo venga de un enfermo
Bajo RPN	Será más improbable que el negativo venga de un enfermo (¡ojo!)

C. RAZÓN DE PROBABILIDAD GLOBAL:

Las razones de probabilidad son de gran utilidad para expresar el comportamiento de una prueba sobre distintos puntos de corte. Además, las razones de probabilidad de distintas pruebas independientes se pueden multiplicar entre sí, de modo que se obtiene la **razón de probabilidad global para un conjunto de resultados**. [La probabilidad de A, B y C (todas juntas) es el producto de sus probabilidades, si son independientes]

MIR 05 (8234): En relación con el valor predictivo de una prueba diagnóstica, señale la respuesta correcta:

1. El valor predictivo no depende de la prevalencia de enfermedad.
2. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja es improbable que el paciente con una prueba con resultado positivo tenga realmente la enfermedad.*
3. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja es probable que el paciente con una prueba con resultado positivo tenga realmente la enfermedad.
4. Cuando la prevalencia de la enfermedad es alta es probable que el paciente con un resultado positivo no tenga la enfermedad.
5. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja no hay aumento de falsos positivos.

MIR 12 (9960): En la evaluación de una prueba diagnóstica de una enfermedad hemos encontrado una razón de verosimilitud positiva (RVP) de 7. ¿Qué indica este resultado?:

1. Que el resultado negativo es proporcionalmente 7 veces más frecuente en los enfermos que en los no enfermos.
2. Que el resultado positivo es proporcionalmente 7 veces más frecuente en los enfermos que en los no enfermos.*
3. Que el resultado positivo es proporcionalmente 7 veces más frecuente en los no enfermos que en los enfermos.
4. Que la sensibilidad y la especificidad son < 0,5.
5. Que la contribución del resultado positivo de la prueba es pobre en el diagnóstico de la enfermedad.

3. Valores predictivos

¿Cuál es el significado clínico de que un paciente resulte positivo o negativo en un test? ¿Está o no enfermo? Eso no lo podemos contestar directamente con los parámetros de validez interna vistos hasta el momento. Necesitamos saber, dado un resultado –positivo o negativo–, cuál es la probabilidad de que esté o no enfermo: necesitamos conocer los valores predictivos de las pruebas diagnósticas.



Los valores predictivos nos indican la probabilidad de que, dado un resultado positivo o negativo en la prueba, el individuo presente o no la enfermedad.

La prevalencia es una medida de la probabilidad a priori o preprueba⁵ de que un individuo extraído al azar de una población presente la enfermedad. Esta variable condicionará

⁵ Este concepto de probabilidad preprueba (prevalencia) es distinto a la odds preprueba que veremos después.

la validez clínica del resultado de la prueba del siguiente modo:

- a. Si una enfermedad es muy frecuente, es más probable que un resultado positivo sea verdadero, es decir, que un individuo que resulta positivo tenga realmente la enfermedad (aumenta el valor predictivo positivo (5MIR) y disminuye el valor predictivo negativo).

MIR 10 (9485): La prevalencia de cáncer de cérvix en Inglaterra es tres veces superior a la de España. Si usamos el mismo test serológico de detección del virus del papiloma humano (VPH):

1. El valor predictivo positivo del test en Inglaterra será mayor que en España.*
2. El valor predictivo positivo del test en Inglaterra será igual que en España.
3. El valor predictivo positivo del test en Inglaterra será menor que en España.
4. La validez interna de la prueba en Inglaterra será mayor que en España.
5. La validez interna de la prueba en Inglaterra será menor que en España.

MIR 11 (9720): Al realizar una serología frente a Trypanosoma cruzi en una comunidad de inmigrantes bolivianos con una prevalencia estimada del 30% de enfermedad de Chagas, respecto a otra comunidad de inmigrantes ecuatorianos con una prevalencia estimada de enfermedad de Chagas del 5%:

1. Aumenta la sensibilidad.
2. Disminuye la especificidad.
3. Aumenta el valor predictivo positivo.*
4. Aumenta en valor absoluto los falsos positivos.
5. Aumenta la validez interna de la serología.

- b. Por el contrario, si la prevalencia de la enfermedad es lo suficientemente baja, es más probable que un resultado positivo en la prueba sea un falso positivo (sano, por tanto) que un verdadero positivo (enfermo) (2MIR) (disminuye el valor predictivo positivo y aumenta el valor predictivo negativo). Es posible, incluso con sensibilidad y especificidad muy altas, que la probabilidad de que un paciente padezca la enfermedad sea menor de la que no la padezca, aunque la prueba sea positiva (MIR).

MIR 05 (8234): En relación con el valor predictivo de una prueba diagnóstica, señale la respuesta correcta:

6. El valor predictivo no depende de la prevalencia de enfermedad.
7. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja es improbable que el paciente con una prueba con resultado positivo tenga realmente la enfermedad.*
8. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja es probable que el paciente con una prueba con resultado positivo tenga realmente la enfermedad.
9. Cuando la prevalencia de la enfermedad es alta es probable que el paciente con un resultado positivo no tenga la enfermedad.
10. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja no hay aumento de falsos positivos.

MIR 09 (9254): Señale la respuesta INCORRECTA en relación con la validez de una prueba diagnóstica:

1. La sensibilidad indica la probabilidad que tiene una prueba diagnóstica de dar resultados positivos entre los sujetos enfermos.
2. La especificidad indica la probabilidad que tiene una prueba diagnóstica de dar resultado negativo entre los sujetos que no presentan la enfermedad.
3. Las pruebas que se aplican en el cribado de una enfermedad requieren una alta sensibilidad.
4. El valor predictivo de la prueba positiva es la probabilidad que tiene una prueba de detectar enfermos cuando da un resultado positivo.
5. Los valores predictivos no dependen de la PREVALENCIA de la enfermedad.*

3.1. Valor predictivo positivo (VPP)

A. CONCEPTO:

El VPP expresa la probabilidad de que un individuo con un resultado positivo tenga la enfermedad (7MIR), es decir, la probabilidad de que el sujeto esté enfermo conociéndose que su prueba resultó positiva (no confundir con odds postprueba, ver más adelante).



El VPP es la probabilidad de que un positivo "nos lleve" a un enfermo



repeMIR

Es la probabilidad de que un individuo que resulta positivo a la prueba, esté enfermo. (8+)

De tal suerte que si el VPP fuera de 23%, la probabilidad de que el sujeto que ha dado positivo en el test tuviera la enfermedad sería de 23% (4MIR).

MIR 06 (8493): El valor predictivo positivo de una prueba diagnóstica se define como:

1. Una cantidad igual a 1 menos la especificidad.
2. Una función que depende sólo de la sensibilidad y la especificidad de un test.
3. La probabilidad de que un individuo enfermo tenga un resultado positivo.
4. La probabilidad de una enfermedad dado un resultado positivo en el test.*
5. La proporción de verdaderos positivos.

MIR 11 (9721): Una prueba de laboratorio aparece alterada en 8 de cada 10 individuos que padece una determinada enfermedad crónica mientras se obtienen valores normales en 8 de cada 10 individuos que no sufren dicha enfermedad. Si se aplica la prueba a una población de 100 individuos de los cuales 20 sufren la enfermedad ¿cuál será el valor predictivo positivo de la prueba?:

1. 40%.
2. 50%.*
3. 60%.
4. 70%.
5. 80%.

El valor predictivo positivo es el más interesante a la hora de elegir un método de screening para población general (MIR), ya que si éste es un valor alto, no se generará preocupación, enlentecimiento y gasto innecesario por un positivo en el test que más tarde se demostrará erróneo (FP). Ante un positivo (con VPP alto) podremos contar con que probablemente tenga la enfermedad y seguiremos con el protocolo diagnóstico, ya que una prueba de screening no pretende ser diagnóstica. Ej: mamografías, citología Papanicolau.

B. CÁLCULO:

Proporción de enfermos entre los positivos (2MIR).

Si aplicamos la prueba sobre una muestra representativa de una población en la que conocemos la prevalencia de la enfermedad, se calcularía como:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \quad (7MIR)$$

En nuestro ejemplo (véase cuadro) el VPP es: $80/(80+20) = 80\%$. Debemos primero construir la tabla y posteriormente aplicar esta fórmula.

	Enfermo	Sano	Suma
Test positivo	(a) 80	(b) 20	(f) 100
Test negativo	(c) 10	(d) 90	(g) 100
Suma	(h) 90	(i) 110	(j) 200

CÁLCULO CONOCIENDO TAMAÑO MUESTRAL O POBLACIÓN (4MIR)

Conoceríamos de nuestro ejemplo: Población= 200; Prevalencia= 45%; S= 88.89%; E= 81.82%. Podrían darnos también las proporciones de FP o FN, en vez de S y E, y ya sabríamos calcularlas.

- 1°. Situamos la población en (j).
- 2°. Con la prevalencia calculamos (h): $200 \times 0.45 = 90$. Restando calculamos (i): $200 - 90 = 110$.
- 3°. De todos los enfermos sólo detectamos el 88.89% (S) correctamente, por lo que calculamos los VP: $90 \times 0.8889 = 80$. Restando obtenemos (c): $90 - 80 = 10$.
- 4°. De igual forma de todos los sanos sólo detectamos 81.82% correctamente (E), por lo que los VN (d) serán $110 \times 0.8182 = 90$. Restando calculamos (b): $110 - 90 = 20$.
- 5°. Tenemos completa la tabla. Podemos calcular cualquier parámetro sin más que aplicar la fórmula correspondiente (no siempre será necesario llegar a rellenar la tabla)



© Curso Intensivo MIR Asturias

Debemos saber calcular los valores predictivos a partir de parámetros como S, E y prevalencia.

MIR 01 (7184): Está usted realizando un estudio para evaluar una nueva prueba de diagnóstico rápido de infección urinaria. Su patrón de referencia es el urocultivo y los datos encontrados son los siguientes: la prueba es positiva en 100 pacientes (75 con urocultivo positivo y 25 con urocultivo negativo) y negativa en 375 pacientes (125 con urocultivo positivo y 250 con urocultivo negativo). ¿Podría calcular el valor predictivo positivo (VPP) de su nueva prueba?:

1. 75%.*
2. 33%.
3. 50%.
4. 37,5%.
5. 66,6%.

De los 100 positivos sólo 75 tenían realmente la infección (Urocultivo positivo): 75/100.

	Enfermo	Sano	Suma
Test positivo	(a) 40	(b) 10	(f) 50
Test negativo	(c) 5	(d) 45	(g) 50
Suma	(h) 45	(i) 55	(j) 100

CÁLCULO DESCONOCIENDO TAMAÑO MUESTRAL O POBLACIÓN (3MIR)

Conoceríamos de nuestro ejemplo: Prevalencia = 45%; S = 88.89%; E = 81.82%. Podrían darnos también las proporciones de FP o FN, en vez de S y E, y ya sabríamos calcularlas.

- 1º. 1º Dado que no tenemos población, literalmente NOS LA INVENTAMOS: se recomienda una cifra fácil, por ejemplo, situamos 100 personas en (j).
- 2º. 2º Con la prevalencia calculamos (h): $100 \times 0.45 = 45$. Restando calculamos (i): $100 - 45 = 55$.
- 3º. 3º De todos los enfermos sólo detectamos el 88.89% (S) correctamente, por lo que calculamos los VP: $45 \times 0.8889 = 40$. Restando obtenemos (c): $45 - 40 = 5$.
- 4º. 4º De igual forma de todos los sanos sólo detectamos el 81.82% correctamente (E), por lo que los VN (d) serán $55 \times 0.8182 = 45$. Restando calculamos (b): $55 - 45 = 10$.
- 5º. 5º Tenemos completa la tabla y podemos calcular el VPP, VPN o cualquier otro parámetro que nos pidan. Como era de esperar NOS DA EXACTAMENTE LO MISMO!!

3.2. Valor predictivo negativo

A. CONCEPTO:

El VPN expresa la probabilidad de que un individuo que resulta negativo a la prueba esté sano, es decir, la probabilidad de que el sujeto esté sano conociéndose que su prueba resultó negativa. Y así, si el VPN es de 95%, la probabilidad de que el sujeto que ha dado negativo en el test estuviera sano sería de 95% (2MIR).



J. A. M.

El VPN nos indica la probabilidad de que un negativo "nos lleve" a un sano

B. CÁLCULO:

Proporción de sanos entre los negativos. Conociendo la prevalencia (para hallar VN y FN: ver "cálculo de VPP"), se calcula como:

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \text{ (MIR)}$$

MIR 00 (6936): Está Ud. realizando un estudio para evaluar una prueba de diagnóstico rápido de infección urinaria. Su patrón de referencia es el urocultivo y cuando comienza a analizar los datos se encuentra con la siguiente tabla:

		Urocultivo	
		Positivo	Negativo
Nueva prueba	Positivo	75	25
	Negativo	125	250

¿Podría calcular el valor predictivo negativo (VPN) de su nueva prueba?:

1. 75%.
2. 33,3%.
3. 50%.
4. 37,5%.
5. 66,6%.*

MIR (9484): Un paciente se somete a una prueba de cribado para el diagnóstico precoz de una enfermedad neoplásica. En nuestra población dicha prueba tiene una sensibilidad del 98,2%, una especificidad del 94,7%, un valor predictivo positivo del 66,2% y un valor predictivo negativo del 99,8%. Si la prueba arroja un resultado alterado, ¿qué probabilidad tiene de NO padecer la enfermedad?:

1. 98.2%.
2. 33.8%.*
3. 99.8%.
4. 66.2%.
5. 5.3%.

MIR 12 (9959): Si aplicamos una prueba de laboratorio para el diagnóstico de una determinada enfermedad que es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, ¿cuál de los siguientes parámetros será más elevado en la población femenina que en la masculina?:

1. La prevalencia de la enfermedad.
2. La sensibilidad de la prueba.
3. La especificidad de la prueba.
4. El valor predictivo positivo de la prueba.
5. El valor predictivo negativo de la prueba.*

3.3. Valor predictivo global

Representa la probabilidad global que tiene la prueba de acertar:

$$VPG = \frac{VP + VN}{VN + FP + VP + FN}$$

3.4. Repaso de fórmulas

Por lo tanto, a partir de la sensibilidad y la especificidad de una prueba y conociendo la prevalencia de la enfermedad, se pueden calcular los valores predictivos (positivo y negativo). [Sólo se necesita llegar a saber sensibilidad, especificidad y prevalencia, o alguno de sus complementarios]



J. A. M.

© Curso Intensivo MIR Asturias

Cálculos en Epidemiología



repeMIR

El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un individuo que resulta negativo a la prueba esté sano. (3+)

- La sensibilidad, especificidad y razones de probabilidad positivo y negativo no dependen de la prevalencia. Son cualidades de validez interna, propias del test.
- Los valores predictivos positivo y negativo se modifican con la prevalencia de la enfermedad (no son propiedades dependientes únicamente del test), de modo que a mayor prevalencia aumenta el valor predictivo positivo y disminuye el negativo, y a menor prevalencia aumenta el valor predictivo negativo y disminuye el positivo (10MIR).

MIR 03 (7713): Indique cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con las actividades de prevención:

1. La prevención primaria tiene como objetivo disminuir la incidencia de la enfermedad.
2. La prevención secundaria tiene como objetivo disminuir la prevalencia de la enfermedad.
3. El valor predictivo positivo de una prueba de cribado aumenta al disminuir la prevalencia de la enfermedad.*
4. El valor predictivo positivo de una prueba de cribado aumenta al aumentar la especificidad de la prueba.
5. El valor predictivo negativo de una prueba de cribado aumenta al aumentar la sensibilidad de la prueba.

MIR 09 (9255): Una prueba dio positiva en el 90% de los enfermos; el 79% de los que dieron positivo estaban enfermos; sólo el 87% de los sanos dio negativo; y el 96% de los que dieron negativo estaban sanos. La sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) son:

1. S = 0,87. E = 0,90. VPP = 0,79. VPN = 0,96
2. S = 0,79. E = 0,87. VPP = 0,90. VPN = 0,96
3. S = 0,79. E = 0,96. VPP = 0,90. VPN = 0,87
4. S = 0,90. E = 0,87. VPP = 0,79. VPN = 0,96 *
5. S = 0,87. E = 0,79. VPP = 0,96. VPN = 0,90



- S Proporción de positivos de entre todos los enfermos. 1 - FN%.
- E Proporción de negativos de entre todos los sanos. 1 - FP%.
- VPP Proporción de enfermos de entre todos los positivos
- VPN Proporción de sanos de entre todos los negativos

4. Odds preprueba y postprueba

La odds de una enfermedad es la razón de probabilidad de que un sujeto en determinada condición tenga la enfermedad entre la probabilidad de que no la tenga [prevalencia/ (1-prevalencia)]. Ej: probabilidad de que un dolor torácico sea un IAM entre la probabilidad de que un dolor torácico no vaya a ser un IAM.

Cuando un paciente presenta una clínica que nos apunta a una enfermedad, tenemos que hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías. Sería interesante saber cuál es la probabilidad de que, dadas unas condiciones clínicas, podamos decir que tiene esa enfermedad en la que pensamos y no otras, que entran en el diagnóstico diferencial. Esto es en lo que nos ayudan las odds.

Conocido (odds postprueba) o no conocido (odds preprueba) el resultado de una prueba que nos ayudaría al diagnóstico, podemos establecer diferentes razones de probabilidad:

4.1. Odds preprueba

Razón de probabilidad de que un sujeto con cierto cuadro clínico tenga determinada enfermedad entre la probabilidad de

que no la tenga. Nos resultará una razón, es decir, un número adimensional, que marcará el número de veces que será más probable que la tenga (numerador) a que no la tenga (denominador).

Ejemplo: tener/no-tener un IAM en un sujeto de mediana edad + fumador+con dolor retroesternal. La prevalencia de IAM (probabilidad preprueba) en este grupo poblacional específico es del 80%. De entre 100 sujetos con este cuadro clínico, 80 tendrían un IAM y 20 no lo tendrían. Reduciendo, esto quiere decir que de 5 sujetos, 4 tendrían IAM y uno no lo tendría. Por tanto odds preprueba=4:1 Dicho de otro modo: es como si el clínico avezado se jugara un 4 a 1 a que el paciente tiene un IAM (ante esa clínica).

En nuestro ejemplo la odds preprueba es de $0.45/(1-0.45)=0.8182$.

4.2. Odds postprueba

Razón de probabilidad de que un sujeto con cierto cuadro clínico tenga determinada enfermedad entre la probabilidad de que no la tenga, condicionado a conocerse el resultado de determinada prueba diagnóstica de la que se conocen su sensibilidad y especificidad. La odds postprueba expresa la forma en que el conocimiento de determinado resultado diagnóstico modifica el juicio clínico realizado antes de efectuar la prueba.

Es igual a: $Odds\ postprueba = Odds\ preprueba \times Razón\ de\ probabilidad\ del\ positivo\ (MIR)$ en

	Enfermo	Sano	Suma
Test positivo	(a) 80	(b) 20	(f) 100
Test negativo	(c) 10	(d) 90	(g) 100
Suma	(h) 90	(i) 110	(j) 200

La odds post-prueba es igual al odds preprueba multiplicado por $(a/(a+c)) / (1-(d/b+d))$ (MIR)

La odds postprueba es de $0.8182 \times (0.8889/1-0.8182) = 0.8182 \times 4.89 = 4$; siendo S=88.89% y E=81.82%.

No hay que confundir ... con ...

Sensibilidad: Probabilidad de diagnosticar un individuo como enfermo cuando realmente lo está.

Especificidad: Probabilidad de diagnosticar un individuo como sano cuando realmente lo está.

$$S = \frac{\text{Positivos}}{\text{Enfermos}}$$

$$E = \frac{\text{Negativos}}{\text{Sanos}}$$

Valor predictivo positivo (VPP): Probabilidad de que un individuo esté enfermo cuando el test ha resultado positivo. A mayor prevalencia mayor VPP.

Valor predictivo negativo (VPN): Probabilidad de que un individuo esté sano cuando el test ha resultado negativo. A menor prevalencia mayor VPN.

$$VPP = \frac{\text{Enfermos}}{\text{Resultados positivos}}$$

$$VPN = \frac{\text{Sanos}}{\text{Resultados negativos}}$$

Razón de probabilidad o de verosimilitud del resultado positivo: Razón de la probabilidad de que un resultado positivo provenga de un enfermo, entre la probabilidad de que provenga de un sano.

Razón de probabilidad o de verosimilitud del resultado negativo: Razón de la probabilidad de que un resultado negativo provenga de un enfermo, entre la probabilidad de que provenga de un sano.

$$RPP = \frac{S}{1-E}$$

$$RPN = \frac{1-S}{E}$$

Odds preprueba: Razón de la probabilidad de que un sujeto en determinada condición clínica tenga cierta enfermedad, entre la probabilidad de que no la tenga.

Odds postprueba: Razón de la probabilidad de que el sujeto tenga la enfermedad entre la probabilidad de que no la tenga, conocido el resultado de cierta prueba diagnóstica. Es igual a: Odds preprueba x RPP



1. INTRODUCCIÓN

1.1. VALIDEZ INTERNA Y CLÍNICA

- La **validez interna** de una prueba diagnóstica se mide por su **sensibilidad y especificidad**. Esta validez es propia del test diagnóstico y **no se verá influida por su prevalencia**. La **validez clínica** de un test viene definida por sus **valores predictivos**. Estos valores predicen, dado un resultado de un test (positivo o negativo), cuál es la probabilidad que tiene el sujeto de tener (en test positivo) o no tener (en test negativo) una determinada enfermedad.

1.2. PRUEBA DE REFERENCIA

- Para **validar una nueva prueba diagnóstica** necesitamos comparar sus positivos y negativos con la **prueba gold standard** o **prueba de referencia** (la que diagnostica siempre bien). Debemos tener en cuenta que:
 - Se trata de una comparación ciega e independiente entre la prueba a estudio y el estándar seleccionado (MIR) donde no debemos modificar el espectro de los sujetos (2MIR) sobre los que aplicaremos la prueba (buscaremos un espectro apropiado (MIR), pudiendo producir en ocasiones el espectro de pacientes un grave problema de validez MIR).
 - Se aplica el patrón de referencia de forma enmascarada e independiente del resultado de la prueba diagnóstica (3MIR). La independencia de la prueba a validar respecto de la prueba de referencia es el factor que previene frente a posibles sesgos (ej. información) en la evaluación de pruebas diagnósticas (MIR).
 - El tamaño muestral debe ser calculado en función de los índices de sensibilidad y especificidad de la prueba (MIR).
 - La prueba diagnóstica debe ser razonablemente asequible, correcta y precisa dentro de su entorno (2MIR).
 - La influencia de la información clínica puede aumentar la sensibilidad de una prueba diagnóstica (MIR), de forma que cuando una prueba se aplica a población asintomática la sensibilidad tiende a ser más baja y la especificidad más elevada que cuando se aplica a pacientes con indicio de la enfermedad (MIR).
 - La precisión de las estimaciones aumenta a medida que aumenta el tamaño muestral (MIR).
 - El análisis discrepante utiliza una prueba diagnóstica adicional para resolver las discrepancias observadas entre una nueva prueba y un criterio de referencia imperfecto (MIR).
 - Si los enfermos no mantienen la proporción debida con respecto a los no enfermos no se pueden calcular los valores predictivos (MIR).

2. VALIDEZ INTERNA DE UN TEST

- La validez interna de una prueba diagnóstica consiste en determinar el **grado en que ésta puede distinguir entre enfermos y los sanos**, comparando sus resultados (positivos y negativos) con **la prueba gold standard** o **patrón de referencia** que, teóricamente siempre será **positivo en los pacientes con enfermedad y siempre negativo en los que no la presentan**.
- De este modo, se podrán determinar las proporciones (**probabilidad**) de las distintas posibilidades que pueden ocurrir: **verdaderos positivos** (VP, acierto de la prueba en identificar a un enfermo), **verdaderos negativos** (VN, acierto de la prueba en identificar a un sano), **falsos positivos** (FP, fallo de la prueba: da positivo en un sano) y **falsos negativos** (FN, fallo de la prueba: da negativo y sí era enfermo).

	Enfermo ⁶	Sano ¹	Suma
Test positivo	VP	FP	VP+FP
Test negativo	FN	VN	FN+VN
Suma	VP+FN	FP+VN	N

2.1. SENSIBILIDAD (S)

- La **sensibilidad** es la **probabilidad de dar positivo en la prueba estando enfermo**, es decir, probabilidad de diagnosticar a un individuo como enfermo cuando realmente lo está. De hecho, para descartar, en principio, un diagnóstico debe utilizarse una prueba de alta sensibilidad, aunque no sea muy específica (MIR).

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4MIR)$$

$$S (\%) = 1 - \text{Proporción de FN} (\%) \quad (MIR)$$

(Si la proporción de FN es de 10%, significa que la sensibilidad es de 90%)

2.2. ESPECIFICIDAD (E)

- La **especificidad** es la **probabilidad de resultar negativo para la prueba bajo la condición de estar sano**, es decir, probabilidad de diagnosticar a un individuo como sano cuando realmente está sano. Una prueba muy específica tiene pocos falsos positivos aplicada a una población de sanos (MIR).

$$E = \frac{VN}{VN + FP} \quad (3MIR)$$

$$E (\%) = 1 - \text{Proporción de FP} (\%) \quad (MIR)$$

(Si la proporción de FP es de 20%, la especificidad será de 80%)

⁶ La prueba que decide quién esté enfermo o sano es la gold estándar.

2.3. BALANCE ENTRE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

- Muchas pruebas diagnósticas ofrecen sus resultados en forma de variable cuantitativa continua (glucemia, uremia) de forma que se debe decidir en ellas a partir de qué valor se considera "positivo" el resultado. Dicho valor se denomina punto de corte. Decidir en estas pruebas el punto de corte supone un compromiso entre sensibilidad y especificidad. Una prueba muy específica rara vez es positiva si no existe enfermedad (MIR), así como una muy sensible rara vez será negativa si existe enfermedad.
- Para una prueba que se considere positiva cuando su valor es elevado, la elección de un punto de corte "alto" supondrá más especificidad y menos sensibilidad, y la elección de un punto de corte "bajo" favorecerá la sensibilidad, pero la prueba será menos específica (MIR). Sin embargo, una prueba puede ser simultáneamente muy sensible y muy específica (no son conceptos complementarios se calculan sobre muestras independientes de enfermos y sanos respectivamente).
 - Ejemplo: Definimos "altos" si >2 metros → muchos "altos" (1.97; 1.95...) quedan fuera, pero todos los "positivos" son altos (baja sensibilidad, alta especificidad). "Altos" si >1.2 metros → todos los "altos" incluidos, pero muchos "bajos" (1.23; 1.25...) mal etiquetados (alta sensibilidad, baja especificidad).
- Establecer el punto de corte significa sopesar la importancia de las proporciones de falsos positivos y falsos negativos. Y así:
 - Es razonable comenzar el proceso diagnóstico con pruebas muy sensibles y confirmarlo con técnicas específicas (MIR).
 - Es preciso seleccionar una prueba sensible cuando las consecuencias de no diagnosticar la enfermedad puedan ser importantes (MIR), y una muy específica cuando los falsos positivos no son deseables en diagnósticos que originen un trauma emocional al sujeto de estudio (3MIR). Una prueba sensible es sobre todo útil cuando su resultado es negativo, y no positivo (4MIR).

2.4. CURVAS COR (ROC)

- La curva COR (ROC en inglés: receiver operating characteristic) permite comparar las pruebas diagnósticas de una forma gráfica, valorar su exactitud diagnóstica global (el área bajo la curva, cuanto mayor es el área mejor es la prueba MIR).y ayuda en la toma de decisión sobre el punto de corte que se ha de emplear cuando el parámetro diagnóstico es una variable continua.
- En ella se representa la S en ordenadas y el complementario de la E en abscisas (1 - E: proporción de FP) (MIR). Esto significa que el área bajo la curva representa todos los diagnósticos correctos (VN y VP), mientras que la que queda por encima representa los incorrectos (FP y FN). Si se elige un patrón de validez incorrecto, la S y E pueden ser descritas de forma inexacta (MIR).

2.5. VARIABILIDAD Y CALIDAD EN LA MEDICIÓN

A. VARIABILIDAD:

- Se distingue entre: a) Intraobservador: diferencias entre resultados obtenidos por el mismo observador cuando repite la misma medición (MIR); y b) Interobservador: diferencias entre resultados aportados por distintos observadores.

B. CALIDAD:

- Exactitud: grado en que una medición representa el "verdadero" valor que está siendo medido (comparado con el procedimiento de referencia o gold standard).
- Consistencia o fiabilidad (MIR): Es la capacidad de un procedimiento para producir el mismo resultado cuando la medición se repite por el mismo método (MIR) y observador, o por otro en condiciones idénticas. Sinónimos: reproducibilidad y repetibilidad. La fiabilidad de los síntomas puede establecerse poniendo de manifiesto que son descritos de manera similar, por diferentes observadores y en condiciones diferentes (MIR). Las condiciones de medición pueden conducir a un resultado erróneo pero muy fiable, consistente (MIR).

La consistencia o grado de acuerdo entre los clínicos con respecto a un método de medición determinado se puede evaluar mediante índice kappa (2MIR).

2.6. RAZONES DE PROBABILIDAD

- Las razones de probabilidad o verosimilitud ponen en relación la sensibilidad con la especificidad comparando la probabilidad de que un resultado (positivo o negativo) provenga de un enfermo respecto a la probabilidad de que ese resultado venga de un sano.
- La razón de probabilidad positiva (RPP) es la razón entre la probabilidad de que un resultado positivo provenga de un enfermo (sensibilidad) y la probabilidad de que provenga de un sano (1 - especificidad) (MIR):

$$RPP = \frac{S}{1-E}$$

La razón de probabilidad negativa (RPN) es la razón entre la probabilidad de que un resultado negativo provenga de un enfermo (1-S) y la probabilidad de que provenga de un sano (E) (MIR):

$$RPN = \frac{1-S}{E}$$

3. VALORES PREDICTIVOS

- Los valores predictivos de las pruebas diagnósticas nos informan de, dado un resultado -positivo o negativo-, cuál es la probabilidad de que esté o no enfermo. La prevalencia condicionarla validez clínica del resultado de la prueba del siguiente modo:
 - Si una enfermedad es muy frecuente, es más probable que un resultado positivo sea verdadero, es decir, que un individuo que resulta positivo tenga realmente la enfermedad (aumenta el valor predictivo positivo (5MIR) y disminuye el valor predictivo negativo).
 - Por el contrario, si la prevalencia de la enfermedad es lo suficientemente baja, es más probable que un resultado positivo en la prueba sea un falso positivo (sano, por tanto) más un verdadero positivo (enfermo) (2MIR) (disminuye el valor predictivo positivo y aumenta el valor predictivo negativo). Es posible, incluso con sensibilidad y especificidad muy altas, que la probabilidad de que un paciente padezca la enfermedad sea menor de la que no la padezca, aunque la prueba sea positiva (MIR).

3.1. VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP)

- El VPP expresa la probabilidad de que un individuo con un resultado positivo tenga la enfermedad (MIR). Si el VPP fuera de 23%, la probabilidad de que el sujeto que ha dado positivo en el test tuviera la enfermedad sería de 23% (4MIR). El valor predictivo positivo es el más interesante a la hora de elegir un método de screening para población general (MIR). Se calcula como la proporción de enfermos entre los positivos (2MIR):



$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \quad (6MIR)$$

3.2 VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

- El VPN expresa la probabilidad de que un individuo que resulta negativo a la prueba esté sano. Si el VPN es de 95%, la probabilidad de que el sujeto que ha dado negativo en el test estuviera sano sería de 95% (2MIR). Se calcula como proporción de sanos entre los negativos.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \quad (MIR)$$

S	Proporción de positivos de entre todos los enfermos
E	Proporción de negativos de entre todos los sanos
VPP	Proporción de enfermos de entre todos los positivos
VPN	Proporción de sanos de entre todos los negativos

• EJEMPLO: TEP, ANGIOGRAFÍA PULMONAR Y D-DÍMERO

- La angiografía pulmonar es la prueba patrón de referencia, con sensibilidad y especificidad del 95%, y elevados valores predictivos positivo y negativo (MIR). La determinación de D-dímero es una prueba sensible para el diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) y TEP, pero poco específica (MIR). La presencia de niveles normales de D-dímero es útil para excluir TVP o TEP (alto valor predictivo negativo), pero los niveles elevados no son diagnósticos (bajo valor predictivo positivo) (MIR).

4. ODDS PREPRUEBA Y POSTPRUEBA

- La odds de una enfermedad es la razón de la probabilidad de que un sujeto en determinada condición tenga la enfermedad entre la probabilidad de que no la tenga [prevalencia/ (1- prevalencia)]. Es número adimensional que marcará el número de veces que será más probable que tenga la enfermedad (numerador) a que no la tenga (denominador).

4.1. ODDS PREPRUEBA

- Razón de probabilidad de que un sujeto con cierto cuadro clínico tenga determinada enfermedad entre la probabilidad de que no la tenga.

4.2. ODDS POSTPRUEBA

- Razón de probabilidad de que un sujeto con cierto cuadro clínico tenga determinada enfermedad entre la probabilidad de que no la tenga, condicionado a conocerse el resultado de determinada prueba diagnóstica de la que se conocen su sensibilidad y especificidad. Se puede calcular como: Odds postprueba = Odds preprueba x Razón de probabilidad del positivo (MIR).



Parte III

DEMOGRAFÍA

1. Introducción

1.1. Definición

La **Demografía** se ocupa del estudio de las poblaciones humanas en cuanto a su dimensión, estructura, evolución y caracteres generales, considerados principalmente desde un punto de vista cuantitativo. En ella interviene la estadística como método para conocer la estructura y dinámica de las poblaciones humanas y los fenómenos que las condicionan.

La demografía sirve una fuente de información organizada y esencial para diversos campos: elaboración de tasas e indicadores sanitarios, previsiones de recursos, planificación y programación en Salud Pública y estudios epidemiológicos.

1.2. Clasificación general

A. DEMOGRAFÍA ESTÁTICA:

Se ocupa del conocimiento cuantitativo y cualitativo de la población en un momento determinado: individuos que la componen y la distribución en ellos de las diversas variables de persona y lugar. Estudia fundamentalmente la pirámide poblacional.

B. DEMOGRAFÍA DINÁMICA:

Estudia la evolución de la población a lo largo del tiempo a través de sus nacimientos, muertes y migraciones.

2. Demografía estática

La demografía estática estudia y sistematiza la información sobre las diversas variables de persona y lugar en las poblaciones, y presenta las distribuciones de estas variables en tablas de frecuencias y diversos tipos de representaciones gráficas.

Las variables edad y sexo son las más importantes, y con ellas se construyen las pirámides poblacionales, que son el tipo de gráfica más empleado.

2.1. Pirámide poblacional

Representación gráfica de la población en que se distribuye por edad y sexo el número de individuos (frecuencias), representando así la estructura de la población.

A. CARACTERÍSTICAS:

A cada intervalo de edad (quinquenales) en el eje de ordenadas le corresponde en el eje de abscisas el efectivo censado (absoluto o relativo) para cada sexo: a la izquierda hombres, y a la derecha mujeres.

B. MORFOLOGÍA E INTERPRETACIÓN:

El análisis morfológico de una pirámide de población revela información sobre el desarrollo socioeconómico de una comunidad y su nivel sanitario. En este sentido, se describen tres patrones básicos que facilitan la clasificación de la mayoría de las pirámides.

Debe tenerse en cuenta, no obstante, que existen formas transicionales y que los fenómenos migratorios pueden desfigurar las atribuciones que generalmente se realizan respecto de los distintos tipos de pirámides, ya que en muchas ocasiones los movimientos migratorios importantes se concentran en segmentos de edad determinados.

Las tres formas básicas de pirámide poblacional son:

Tipo pagoda:

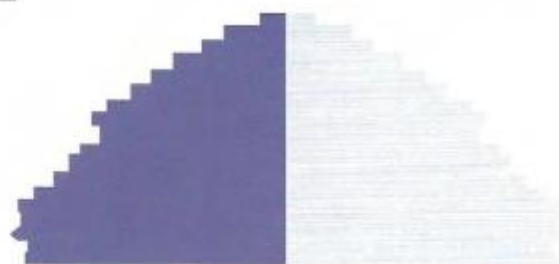
De base ancha y con disminución rápida de grosor hacia el vértice. Refleja una población joven, con elevada natalidad. Hoy en día corresponde habitualmente a una comunidad subdesarrollada o en vías de desarrollo y con un nivel sanitario bajo.



Tipo pagoda

Tipo campana:

Base intermedia y disminución lenta hacia el vértice. Corresponde habitualmente a países desarrollados, reflejando una población estacionaria y envejecida, y con natalidad limitada. El nivel sanitario es alto. A este tipo correspondía la pirámide poblacional española realizada con los datos del censo de 1.981.



Tipo campana

Tipo bulbo:

Base estrecha, ensanchándose progresivamente hacia el centro y disminuyendo luego lentamente hacia el vértice. Corresponde a poblaciones en regresión, con un envejecimiento marcado. Es el caso de determinados países desarrollados.



Tipo bulbo

3. Demografía dinámica

3.1. Tasa de natalidad

La tasa de natalidad relaciona el número de recién nacidos vivos en una comunidad durante el periodo de un año, con la población media durante ese periodo.

A. CARACTERÍSTICAS:

Se puede comparar entre comunidades diferentes e interviene en las previsiones de crecimiento.

También es un indicador sociosanitario, en el sentido de que el desarrollo de una comunidad se asocia a una caída progresiva en sus tasas de natalidad, hasta alcanzar valores que puedan ser críticos y obliguen a tomar de determinadas medidas en política de población.

En un principio, los países de nivel sanitario más elevado son los que presentan tasas de natalidad más bajas, debido a factores tanto sociales como biológicos.



La tasa de natalidad expresa el número de recién nacidos vivos en un año entre la población total media de una comunidad, siendo un buen estimador sociosanitario. Es directamente comparable entre comunidades.

B. CÁLCULO:

$$\text{Tasa de natalidad} = \frac{\text{Nacidos vivos durante un año}}{\text{Población total media}} \cdot 1000$$

Para el cálculo del numerador, se considera nacido vivo a todo aquel que muestra signos vitales, de acuerdo con la definición de las Naciones Unidas, incluyendo aquellos que por cualquier razón fallezcan en las primeras 24 horas (periodo necesario para adquirir personalidad jurídica según la legislación española).

3.2. Tasa de fecundidad

La tasa de fecundidad relaciona los nacidos vivos con la población femenina en edad fértil, considerando ésta como el intervalo de 15 a 49 años de edad:

$$\frac{\text{Nacidos vivos en un año}}{\text{Población media femenina de 15 a 49 años}} \cdot 1000$$

También son directamente comparables las tasas de fecundidad de dos comunidades.

3.3. Tasa bruta de mortalidad

Es la medida más básica y general de la mortalidad en una comunidad. Se incluyen todas las defunciones del periodo considerado (MIR), se calculan con la población a mitad de año (MIR) y suelen darse multiplicadas por un coeficiente (MIR):



En el cálculo de la tasa bruta de mortalidad se incluyen todas las defunciones del periodo considerado, dividiéndolas entre la población a mitad de año y suelen darse multiplicadas por un coeficiente.

$$\text{Tasa bruta de mortalidad} = \frac{\text{Defunciones en un año}}{\text{Población total media}} \cdot 1000$$

Se trata de una medida global, que es influida tanto por las tasas de mortalidad específicas (según diversas variables) como por la composición de la población según edad, raza y sexo. Todas estas variables pueden actuar como factores de confusión que impiden la comparación directa de tasas brutas de mortalidad entre comunidades diferentes (MIR).

3.4. Tasa de mortalidad estandarizada por edad

A. CONCEPTO:

La estructura según edad de la pirámide poblacional es el factor más condicionante sobre la tasa bruta de mortalidad, de modo que esta tasa se puede considerar como la suma del conjunto de las tasas de mortalidad específicas por edad (TME). La tasa bruta de mortalidad es, por tanto, una suma de los diversos riesgos de fallecimiento en cada edad, ponderada al peso específico de cada grupo de edad en la estructura de la población. Cada componente de la suma (sumando) es:

Nº de personas en el grupo de edad x TME para esa edad

De esta forma, si una población A es más joven que otra B, aún cuando tengan las mismas tasas de mortalidad ajustadas por edad, la tasa cruda de mortalidad de A será menor que la de B (MIR).



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

La mortalidad está muy condicionada a la edad de una población, de forma que una población subdesarrollada muy joven puede tener menor mortalidad global que un país más desarrollado pero envejecido.

B. IMPORTANCIA:

A medida que una colectividad alcanza un mejor desarrollo en sus condiciones socioeconómicas y sanitarias, disminuye la probabilidad de fallecimiento a lo largo de la vida hasta cierto límite biológico y aumenta la esperanza de vida (años que una persona puede esperar vivir desde su nacimiento). Esto conduce a un engrosamiento en los escalones de la pirámide poblacional correspondientes a las edades avanzadas, junto con la disminución de la natalidad que va pareja al desarrollo económico y sanitario.

En consecuencia, esta evolución conduce a un punto en el que, debido al predominio de adultos y ancianos, la tasa bruta de mortalidad se incrementa de nuevo sin que empeoren las condiciones sanitarias (la población es simplemente más vieja, está más cercana a su esperanza de vida natural). Este fenómeno está ocurriendo actualmente en España.

Con el desarrollo...

↓TBM (↑esperanza de vida) → ↑envejecimiento → ↑TBM

Por otra parte, en colectividades subdesarrolladas o en vías de desarrollo el riesgo de fallecer en esas edades (TME para esas edades) es más elevado (nivel socio-sanitario menor), pero los grupos de edades jóvenes son proporcionalmente mayores, por lo que ciertos países subdesarrollados pueden tener TBM iguales o incluso menores que otros con mejor nivel de desarrollo. ¿Cómo se puede evitar? Para poder comparar tasas de diferentes lugares eliminando la confusión que genera el factor edad es importante estandarizar las tasas de mortalidad por edad (MIR).

MIR 00 Familia (6692): ¿Por qué es importante estandarizar las tasas de mortalidad por edad?:

1. Para ofrecer una información más detallada.
2. Para conseguir tasas específicas por grupos de edad.
3. Para obtener una cifra real de mortalidad.
4. Para poder comparar tasas de diferentes lugares eliminando la confusión que genera el factor edad.*
5. Para obtener una medida cruda de la mortalidad.

Así pues, para descomponer este efecto y poder realizar análisis comparativos entre comunidades diferentes, existen varios procedimientos: la estandarización de tasas (MIR), el Índice de Swaroop y el empleo de tasas específicas.

También por este motivo puede suceder que determinadas patologías más incidentes a una determinada edad de la vida sean diagnosticadas menos en países más jóvenes, como puede ser el caso del cáncer de mama (MIR).

C. ESTANDARIZACIÓN DE TASAS:

Como se ha visto antes, la tasa bruta de mortalidad se compone de una serie de sumandos, cada uno de los cuales es el producto de la proporción de la población que corresponde a un segmento de edad determinado por la tasa de mortalidad específica por edad que le corresponde.

Existen dos tipos de estandarización:

Directo o de población tipo. Las tasas de mortalidad se ajustan para la edad al reemplazar el primer término de cada producto por el número de individuos de una población estándar de cada edad correspondiente. A este efecto, se pueden utilizar

modelos de población estándar publicados por la OMS o por la Organización Panamericana de Salud. Obtenemos así las tasas de mortalidad estandarizadas o ajustadas por edad, aplicables en estudios comparativos.

Indirecto o de mortalidad tipo. La sustitución se realiza por las tasas de mortalidad y se mantienen las proporciones de población por segmentos de edad de la población a estudio.

Nº de personas en el grupo de edad x TME para esa edad

3.5. Índice de Swaroop-Uemura

Proporción de fallecimientos que anualmente se producen entre sujetos de edad igual o superior a 50 años respecto de los fallecimientos totales.

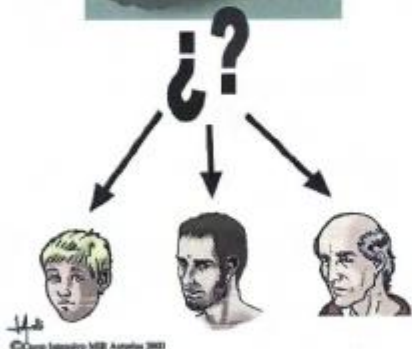
$$\frac{\text{Fallecimientos en edad } \geq 50 \text{ años en un año}}{\text{Fallecimientos totales del año}} \cdot 100$$

Cuanto mayor sea el nivel de desarrollo de una comunidad, más se acercará al 100%, que es lo que ocurriría en una situación ideal en la que todos los sujetos vivieran más de 50 años. Por el contrario, cuanto más deprimidas sean las condiciones de una comunidad, más se acercará al 0%.

3.6. Tasas específicas

Mediante ellas se puede también controlar el sesgo de confusión que introduce la distribución de la edad en los análisis comparativos entre distintas comunidades, ya que expresan el riesgo o probabilidad de fallecimiento para cada edad en concreto. La fórmula genérica de las tasas de mortalidad específicas por edad es:

$$\text{TME} = \frac{\text{Fallecidos a un edad determinada en un año}}{\text{Población media de esa edad}} \cdot 1000$$



En las tasas específicas se controla el factor edad a la hora de considerar el número de fallecimientos.

Las más importantes son las siguientes:

A. TASA DE MORTALIDAD INFANTIL (TMI) (MIR):

$$\frac{\text{Nacidos vivos fallecidos antes del año de vida}}{\text{RN vivos del año (MIR)}} \cdot 1000$$

El denominador para calcular la tasa de mortalidad infantil es recién nacidos totales vivos del año (MIR).

Mide el riesgo específico de fallecimiento de los recién nacidos vivos durante el primer año de vida y es directamente comparable entre comunidades diferentes, al tratarse de una tasa específica.

Es uno de los indicadores socio-sanitarios más importantes. En España la TMI ha disminuido progresivamente hasta un valor en el 2000 de 5 ‰, entre las más bajas del mundo, y que traduce un nivel sanitario muy elevado (la TMI media mundial a finales de los 80 era de 71 ‰).

Así mismo, es otro valioso indicador la distribución interna de la mortalidad a lo largo del primer año de vida, ya que las causas específicas que predominan son diferentes en distintos momentos. Esta necesidad originó la definición de las siguientes tasas:

a. TASA DE MORTALIDAD NEONATAL (TMN) (3MIR):

$$\frac{\text{RN vivos fallecidos antes del mes de vida en un año}}{\text{RN vivos del año (4MIR)}} \cdot 1000$$

Es válido tanto 1 mes como 4 semanas (28 días).



repeMIR

La tasa de mortalidad neonatal es la relación entre los niños fallecidos en el primer mes de vida del año que se estudia en relación al total de recién nacidos vivos. Este valor se multiplica x 1000. (4+)



La tasa de mortalidad neonatal considera los RN vivos fallecidos en el primer mes de vida (o primeros 28 días de vida) entre el total de RN vivos del año y multiplicado por 1000.

MIR 00 (6979): La tasa de mortalidad estimada a partir de los fallecidos en el primer mes de vida del año de estudio en relación al total de nacidos vivos en ese años multiplicado por 1000 corresponde a:

1. Tasa mortalidad neonatal.*
2. Tasa de mortalidad perinatal.
3. Tasa de mortalidad neonatal tardía.
4. Tasa de mortalidad neonatal precoz.
5. Tasa de mortalidad infantil.

La tasa de mortalidad neonatal se relaciona fundamentalmente con el riesgo congénito y la asistencia perinatal y es muy difícil reducirla por debajo de ciertos límites, aún en países desarrollados.

b. TASA DE MORTALIDAD POSNEONATAL:

$$\frac{\text{RN vivos fallecidos entre 1 mes y 1 año de vida en un año}}{\text{RN vivos del año}} \cdot 1000$$

La tasa de mortalidad posneonatal responde principalmente a patología infecciosa y malnutrición y supone una elevada proporción de la mortalidad infantil en zonas subdesarrolladas.

A medida que una comunidad se desarrolla en los aspectos socioeconómico y sanitario, la primera medida que se reduce es la tasa de mortalidad posneonatal. Posteriormente se reduce la tasa de mortalidad neonatal. En ella se distinguen:

- TASA DE MORTALIDAD NEONATAL PRECOZ (TMN-P):

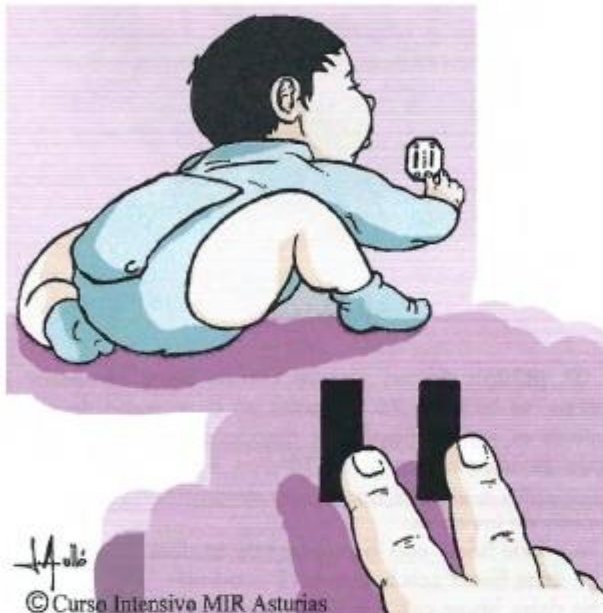
$$\frac{\text{RN vivos fallecidos en 1ª semana de vida en un año}}{\text{RN vivos del año (MIR)}} \cdot 1000$$

• TASA DE MORTALIDAD NEONATAL TARDÍA (TMN-T):

$$\frac{\text{RN vivos fallecidos entre una semana y un mes de vida en un año}}{\text{Recién nacidos totales del año}} \cdot 1000$$

Las tasas de mortalidad neonatal precoz y tardía permiten apreciar cómo en países de desarrollo avanzado la atención perinatal consigue retrasar parte de la mortalidad neonatal precoz a la fase tardía.

Por otra parte, la tasa de mortalidad posneonatal se puede ver incrementada de nuevo en este tipo de comunidades, ya no en relación con patología infecciosa o malnutrición, sino con accidentes. En nuestro medio los accidentes son la primera causa de mortalidad a lo largo de la edad preescolar (2-6 años), escolar (6-12 años) y adolescencia (14-20 años) (MIR).



La causa más frecuente de mortalidad en el preescolar, escolar y adolescencia son los accidentes.

Dentro de la mortalidad neonatal precoz se puede aún precisar una tasa de mortalidad reducida a las primeras 24 horas de vida, que es un importante indicador de atención obstétrica inmediata.

B. TASA DE MORTALIDAD PERINATAL:

Es el mejor indicador de atención obstétrica. E incluye en su cálculo: Suma de la fetal y la limitada a los 7 primeros días (TM prenatal + TM intranatal + TM neonatal precoz) (MIR).

a. TASA DE MORTALIDAD PRENATAL:

$$\frac{\text{Fetos viables (> 1Kg) muertos antes del parto en un año}}{\text{RN vivos del año}} \cdot 1000$$

También se pueden considerar los fetos de más de 28 semanas de gestación muertos antes del parto.

b. TASA DE MORTALIDAD INTRANATAL:

$$\frac{\text{Fetos muertos durante el parto en un año}}{\text{RN vivos del año}} \cdot 1000$$

Con el desarrollo...

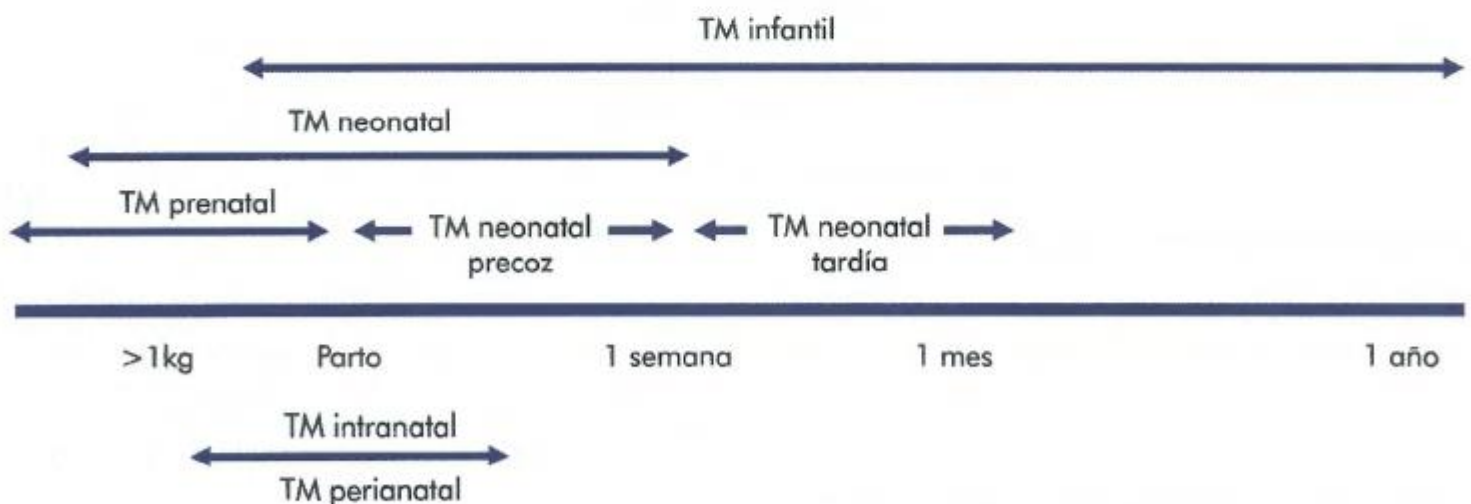
1° ↓TMI → 2° ↓TMPostN → 3° ↓TMN → 4° ↓ TMN-P (se retrasa a TMN-T) → 5° ↑TMPostN (accidentes)

Tasa...	Importancia...
TMN	Pat. congénita y asistencia obstétrica
TMPostN	Pat. infecciosa y malnutrición.
<24horas	Atención obstétrica inmediata
TM Perinatal	Asistencia obstétrica (el mejor).

C. TASA ESPECÍFICA DE MORTALIDAD MATERNAL (TEMM):

Su denominador es el número de nacidos vivos por año (MIR). Ante la imposibilidad de obtener la información sobre el número real de embarazadas y en periodo puerperal en un año, utilizamos como aproximación "número de nacidos vivos por año".

$$\frac{\text{Mujeres fallecidas (embarazo, parto, aborto, puerperio) en un año}}{\text{RN vivos del año (MIR)}} \cdot 10000$$



3.7. Años potenciales de vida perdidos (APVP)

Otra medida discriminativa que evalúa la mortalidad son los años potenciales de vida perdidos. En este caso, la especificidad es determinada según causa.

Su objetivo es medir la cantidad de vida potencial que se pierde por cada causa específica de mortalidad y valora el impacto de la mortalidad prematura en una comunidad (MIR), permi-

tiendo establecer un orden de importancia según causa y precocidad.

Su aplicación más importante es el terreno de la planificación sanitaria. La causa más importante de APVP en nuestro medio es el cáncer. No debe esto confundirse con que la causa más frecuente de mortalidad (en nuestro medio) sean las enfermedades cardiovasculares.

4. Estudios de supervivencia

El análisis de supervivencia estudia la evolución de una función binaria (generalmente vivo/muerto, pero también curado/ no curado) a lo largo del tiempo.

4.1. Kaplan-Meier y método actuarial

Supongamos que queremos estudiar la supervivencia de un grupo de pacientes con cáncer de laringe al operarse de laringectomía. Para ello iniciamos la recogida de pacientes en una fecha determinada y cesamos el estudio en otra fecha concreta. Nos enfrentamos a dos problemas:

Los pacientes han entrado en el estudio en fechas diferentes (cuando se operaron), y el tiempo de seguimiento de cada paciente seguramente será diferente.

En la fecha de término del estudio habrá pacientes que habrán fallecido por el cáncer de laringe (morirse se denomina "evento terminal"). Otros seguirán vivos al finalizar el estudio, pero no sabemos cuánto tiempo sobrevivirán tras esa fecha (quizás vivan unos meses más, quizás muchos años). Estas observaciones incompletas se llaman "datos censurados". También son observaciones incompletas los individuos que abandonan el estudio antes de que acabe (y que no han fallecido al momento de abandonarlo), e individuos que fallecen durante el estudio por otra causa.

Para calcular la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo utilizamos el método de Kaplan-Meier.

También podemos calcular la probabilidad de supervivencia mediante el método actuarial, que también nos permite calcular la función de riesgo (la probabilidad de fallecer), cosa que no es posible con el método de Kaplan-Meier.



Paul Meier

MIR 07 (8735): En un ensayo clínico para comparar dos fármacos, se incluyen 75 pacientes en cada rama, la variable de interés es tiempo hasta que desaparecen los síntomas y el período de seguimiento es de 30 días. Al final de ese período hay pacientes a los que no les han desaparecido los síntomas.

El análisis de los datos:

1. Se puede hacer con la prueba t de Student.
2. Se debe hacer con la prueba ji-cuadrado.
3. Se debe hacer con las técnicas de análisis de supervivencia.*
4. Se debe hacer con la prueba de Mann-Whitney.
5. Se puede hacer con la prueba de Mann-Whitney, o con las técnicas de análisis de supervivencia.

MIR 11 (9703): Las curvas de Kaplan-Meier constituyen un método estadístico en:

1. El análisis de supervivencia.*
2. La regresión de Poisson.
3. La regresión lineal.
4. La regresión logística.
5. La determinación de las odds ratios.

MIR 13 (10032) (33): La siguiente figura describe la función de supervivencia de la variable progresión libre de enfermedad (Progression-free Survival, PFS) mediante el método de Kaplan-Meier de dos grupos de pacientes. Grupo A: pacientes tratados con el mejor tratamiento de soporte (Best Supportive Care, BSC). Grupo B: pacientes que además de BSC reciben Panitumumab. Datos complementarios a la figura: pacientes con progresión de enfermedad: Grupo A=184/232 (79%), Grupo B=161/231 (70%). Porcentaje de censuras: Grupo A=24/232 (10%), Grupo B=38/231 (16%). Prueba de log-rank $p < 0.0001$. Hazard Ratio 95% CI: 0.54 [0.44-0.66]. Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta:

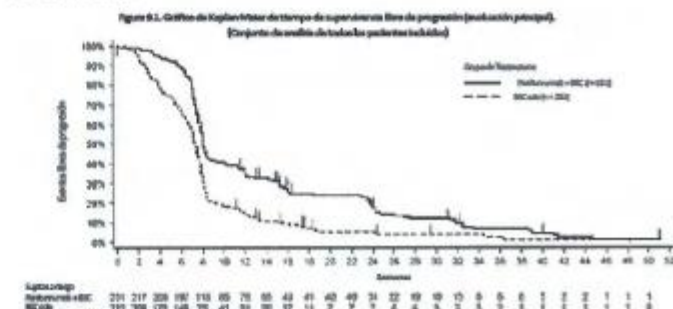


Imagen 17



Edward Kaplan



1. La ganancia en términos de mediana de tiempo hasta la progresión en el Grupo B, no llega a superar dos semanas en relación al Grupo A. *
2. Para interpretar los resultados de estas dos curvas de supervivencia es necesario y suficiente la evaluación y contraste de los porcentajes de progresión es decir 79% en el Grupo A versus 70% en el Grupo B.
3. El ratio de las medianas en el tiempo hasta progresión de los dos grupos de tratamiento es 0.54.
4. La prueba de log-rank evalúa la diferencia promedio en el tiempo de seguimiento.
5. Los resultados de la prueba de log-rank y la estimación del Hazard Ratio (intervalo de confianza al 95%, IC95%) no son compatibles puesto que el primero indica que las diferencias son significativas mientras que el segundo que no lo son.

Pregunta vinculada a la imagen nº17

MIR 13 (10033) (34): Cual de las siguientes afirmaciones es correcta:

1. Todos los pacientes del estudio excepto uno han presentado progresión de la enfermedad a las 50 semanas de seguimiento.
2. Dado que al final del tiempo de seguimiento se solapan las curvas de supervivencia, no se debería describir los resultados como estadísticamente significativos.
3. La reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en el grupo B (BSC + panitumumab) es del 46% con respecto al grupo A (BSC solo).
4. El promedio de tiempo hasta la progresión es el mejor estimador del efecto de los tratamientos y la diferencia entre grupos debería indicarse para evaluar su relevancia. *
5. El análisis de Hazard Ratio no es aceptable puesto que el porcentaje de censuras es distinto entre grupos $p < 0.0001$.

4.2. Comparación de curvas de supervivencia

Las curvas de supervivencia se pueden comparar mediante una prueba no paramétrica llamada log-rank, que permite comparar poblaciones diferentes, sometidas a tratamientos distintos. Consiste en calcular el número de "eventos terminales" para cada tiempo que habría si no existiesen diferencias entre las dos poblaciones, y posteriormente comprobar si se pasa lo mismo en "la realidad", mediante una prueba de ji al cuadrado.

En el subdesarrollo...	Con el desarrollo...
Elevada natalidad.	Disminución de la natalidad.
Baja esperanza de vida al nacer.	Aumento de la esperanza de vida al nacer.
Elevada mortalidad bruta.	Disminución de la mortalidad bruta y nuevo aumento por envejecimiento de la población.
Pirámide poblacional tipo pagoda (población joven).	Evolución a pirámide tipo campana (población envejecida estable) y bulbo (población envejecida y regresiva).
Elevada mortalidad infantil.	Disminución de la mortalidad infantil. <i>Secuencialmente:</i> Disminución de la mortalidad posneonatal por mejor control de patología infecciosa y malnutrición. Disminución de la mortalidad neonatal y retraso de la mortalidad neonatal precoz a la fase neonatal tardía por mejor asistencia perinatal. Nuevo aumento de mortalidad posneonatal por accidentes.

Comparación de mortalidad entre comunidades

No se puede comparar...	Se puede comparar...
Tasa bruta de mortalidad: Depende de la proporción de población en cada edad (pirámide poblacional) y las tasas de mortalidad específicas por edad.	Tasas de mortalidad estandarizadas por edad (métodos directo e indirecto). Índice de Swaroop-Uemura. Tasas de mortalidad específicas por edad. Tasa de natalidad y de fecundidad.
	Infantil
	Neonatal Posneonatal
Prenatal Intranatal Precoz Tardía	
Perinatal	

No hay que confundir... con...

Mortalidad específica por causa. Causa más frecuente de mortalidad en España: enfermedades cardiovasculares.

Años potenciales de vida perdidos (APVP). Principal causa de APVP en España: neoplasias.



RESUMEN DE DEMOGRAFÍA

La **Demografía** se ocupa del **estudio de las poblaciones humanas** en cuanto a su dimensión, estructura, evolución y caracteres generales, y es básica como **fuerza de información** organizada para la elaboración de distintos parámetros de Salud Pública. Se distinguen: a) **Demografía estática**: se ocupa del **conocimiento cuantitativo y cualitativo** de la población en un momento determinado (estudia fundamentalmente la **pirámide poblacional**); y b) **Demografía dinámica**: se ocupa de la **evolución de la población a lo largo del tiempo** a través de sus nacimientos, muertes y migraciones.

1. DEMOGRAFÍA ESTÁTICA (PIRÁMIDE POBLACIONAL)

• La pirámide poblacional es una representación gráfica de la población en que se distribuye por edad (estratos quinquenales) y sexo el número de individuos (frecuencias), representando así la estructura de la población. El **análisis morfológico** de los distintos tipos de pirámide poblacional revela **información sobre el desarrollo socioeconómico de una comunidad y su nivel sanitario**.

1.1. TIPO PAGODA

• De base ancha y con disminución rápida de grosor hacia el vértice. Refleja una **población joven**, con elevada natalidad (comunidad subdesarrollada o en vías de desarrollo, con nivel sanitario bajo).

1.2. TIPO CAMPANA

• Base intermedia y disminución lenta hacia el vértice. **Población estacionaria y envejecida** (países desarrollados, con nivel sanitario alto).

1.3. TIPO BULBO

• Base estrecha, ensanchándose progresivamente hacia el centro y disminuyendo luego lentamente hacia el vértice. Poblaciones **en regresión con marcado envejecimiento** (algunos países desarrollados).

2. DEMOGRAFÍA DINÁMICA (TASAS)

2.1. TASA DE NATALIDAD

• Relaciona el número de **recién nacidos vivos en una comunidad durante el periodo de un año, con la población media durante ese periodo**. Se puede comparar entre comunidades diferentes. Es un importante **indicador sociosanitario**: el desarrollo se asocia a una caída progresiva en sus tasas de natalidad, hasta alcanzar valores que puedan ser críticos y obliguen a tomar de determinadas medidas en política de población.

2.2. TASA DE FECUNDIDAD

• También directamente comparable entre comunidades, relaciona los **nacidos vivos en un año con la población femenina en edad fértil de ese año**, considerando ésta como el **intervalo de 15 a 49 años de edad**.

2.3. TASA BRUTA DE MORTALIDAD

• Se incluyen todas las defunciones del periodo considerado (MIR), se calculan con la población a mitad de año (MIR) y suelen darse multiplicadas por un coeficiente (MIR):

$$\text{Tasa bruta de mortalidad} = \frac{\text{Defunciones en un año}}{\text{Población a mitad de periodo}} \cdot 1000 \quad (\text{MIR})$$

• Se trata de una medida global, que es **influida** por distintos factores de confusión que impiden la comparación directa de tasas brutas de mortalidad entre comunidades diferentes (MIR).

2.4. TASA DE MORTALIDAD ESTANDARIZADA POR EDAD:

• La **estructura según edad** de la pirámide poblacional es el factor más influyente sobre la tasa bruta de mortalidad, de modo que, si una población A es más joven que otra B, aún cuando tengan las mismas tasas de mortalidad ajustadas por edad, la tasa cruda de mortalidad de A será menor que la de B (MIR).

• A medida que se alcanza un mejor desarrollo, **disminuye la tasa bruta de mortalidad y aumenta la esperanza de vida**. Esto conduce a que, debido al predominio de adultos y ancianos, la **tasa bruta de mortalidad se incrementa de nuevo** sin que empeoren las condiciones sanitarias.

• Por otra parte, en colectividades **subdesarrolladas o en vías de desarrollo** el riesgo de **fallecer** en esas edades es **más elevado**, pero los grupos de edades **jóvenes** son proporcionalmente mayores, por lo que **ciertos países subdesarrollados pueden tener TBM iguales o incluso menores que otros con mejor nivel de desarrollo**. Para poder comparar tasas de diferentes lugares eliminando la confusión que genera el factor edad es importante estandarizar las tasas de mortalidad por edad (MIR). Además determinadas patologías más incidentes a mayor edad serán menos diagnosticadas en países más jóvenes (ej cáncer de mama) (MIR).

• Para poder realizar **análisis comparativos entre comunidades diferentes** existen varios procedimientos: el índice de Swaroop, la estandarización de tasas (MIR) y el empleo de **tasas específicas**.

2.5. ÍNDICE DE SWAROOP-UEMURA

• Proporción de fallecimientos que anualmente se producen entre sujetos de edad igual o superior a 50 años respecto de los fallecimientos totales. **Cuanto mayor sea el nivel de desarrollo de una comunidad, más se acercará al 100%**.

2.6. TASAS ESPECÍFICAS

• **Expresan el riesgo de mortalidad para cada edad en concreto**. Las más importantes son las siguientes (en el denominador de todas las tasas que siguen se sitúa el n° de RN vivos del año):

A. TASA DE MORTALIDAD INFANTIL (TMI) (MIR):

• Su denominador es recién nacidos totales vivos del año (MIR). Expresa el **riesgo específico de fallecimiento de los recién nacidos vivos durante el primer año de vida** y es **directamente comparable** entre comunidades diferentes (disminuye con el desarrollo).

$$\frac{\text{Nacidos vivos fallecidos antes del año de vida}}{\text{RN vivos del año}} \cdot 1000 \quad (\text{MIR})$$



Se compone de:

- Tasa de mortalidad neonatal (3MIR):

$$\frac{\text{RN vivos fallecidos antes del mes de vida en un año}}{\text{RN vivos del año}} \cdot 1000 \quad (3\text{MIR})$$

Es válido tanto 1 mes como 4 semanas (28 días).

- Se relaciona fundamentalmente con el riesgo congénito y la asistencia perinatal.
- Se distinguen: a) Tasa de mortalidad neonatal precoz (fallecidos en la primera semana); y b) Tasa de mortalidad neonatal tardía (fallecidos entre la 1ª y 4ª semanas ó 1 mes). Con el desarrollo se consigue retrasar parte de la mortalidad neonatal precoz a la fase tardía. La tasa de mortalidad pos neonatal se puede ver incrementada de nuevo en este tipo de comunidades por los accidentes: en nuestro medio los accidentes son la primera causa de mortalidad a lo largo de la edad preescolar (2-6 años), escolar (6-12 años) y adolescencia (14-20 años) (MIR).
- Tasa de mortalidad posneonatal:
 - Relaciona los RN vivos fallecidos entre un mes y un año de vida en un año, con el total de los RN vivos del año (x1000). Responde principalmente a patología infecciosa y malnutrición (subdesarrollo). Con el desarrollo la primera medida que se reduce es la tasa de mortalidad posneonatal. Posteriormente se reduce la tasa de mortalidad neonatal.

B. TASA DE MORTALIDAD PERINATAL:

- Es el mejor indicador de atención obstétrica e incluye en su cálculo: $TM \text{ prenatal} + TM \text{ intranatal} + TM \text{ neonatal precoz}$ (MIR).

C. TASA ESPECÍFICA DE MORTALIDAD MATERNAL:

- Su denominador es el número de nacidos vivos por año (MIR).

2.7. AÑOS POTENCIALES DE VIDA PERDIDOS (APVP):

- Su objetivo es medir la cantidad de vida potencial que se pierde por cada causa específica de mortalidad y valora el impacto de la mortalidad prematura en una comunidad (MIR), permitiendo establecer un orden de importancia según causa y precocidad.





Parte IV

METODOLOGÍA DE LA PREVENCIÓN

1. Historia natural de las enfermedades

La enfermedad es el efecto de una etiología multifactorialidad de agentes y factores de riesgo que interaccionan con el huésped. Dentro de este proceso dinámico, que constituye la historia natural de la enfermedad, podemos distinguir las siguientes fases, sobre las que dirigir nuestras actividades preventivas.

1.1. Periodo prepatogénico

Comienza con la exposición a los agentes etiológicos y factores de riesgo. Estos últimos, en función de diversas variables tanto ambientales como intrínsecas del huésped, serán decisivos como condicionantes de la probabilidad de desarrollar una enfermedad.

A. FACTORES DE RIESGO:

Factores etiológicos modificables, haciéndolos susceptibles de modificaciones mediante intervenciones preventivas. Ej: alcohol, tabaco...

B. MARCADORES DE RIESGO

Características no modificables del sujeto (edad, sexo), que pueden estar asociados a una mayor probabilidad de enfermedad. Ej: linfangioleiomiomatosis en mujeres.

1.2. Periodo patogénico

Se inicia con los primeros efectos biológicos y anatomopatológicos producidos por la enfermedad.

A. PRECOZ O PRESINTOMÁTICO,

Previo a la aparición de manifestaciones clínicas (enfermedad no evidente).

B. CLÍNICO,

Signos y síntomas de enfermedad (evidente ya).

1.3. Periodo de resultados

Son las últimas consecuencias de la enfermedad y su interacción con el huésped. En él debemos considerar las posibilidades de curación, muerte, incapacidad y cronicidad.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

En el periodo de resultados se producen las últimas consecuencias de la enfermedad: curación, muerte, incapacidad o cronicidad.

2. Niveles de prevención

Según la secuencia de fases de la historia natural de la enfermedad se organizan las diferentes intervenciones preventivas en cuatro niveles de prevención: primaria (↓expuestos), secundaria (↓enfermos), terciaria (↓secuelas) y cuaternaria (↓ensañamiento médico). La prevención primaria es la que globalmente produce una mayor rentabilidad y en muchas ocasiones la única eficaz.

2.1. Prevención primaria

Su objetivo es disminuir la incidencia de enfermedad, a base de impedir o disminuir su probabilidad de aparición. Para ello se actúa en el periodo prepatogénico (no presintomático), sobre los agentes etiológicos y factores de riesgo (MIR).



repeMIR

La prevención primaria intenta disminuir la INCIDENCIA de la enfermedad. (4+)



©Curso Intensivo MIR Asturias

En prevención primaria se pretende disminuir los factores de riesgo, antes de que produzcan enfermedad.

Ej: educación sanitaria (cambios en la composición en dietas hiperlipídicas en la población general (MIR), campañas antitabaco (MIR)), prevención de accidentes de circulación (MIR), saneamiento ambiental y laboral (uso de guantes en el manejo de productos tóxicos (MIR), reducir la exposición de asbestos en el lugar de trabajo (MIR), vacunación en niños (MIR) (triple vírica (MIR)), añadir flúor al agua para prevenir la caries dental (2MIR), quimioprofilaxis...



En la prevención primaria es fundamental una adecuada educación sanitaria.

MIR 03 (7711): Todas las siguientes son actividades de prevención primaria, **EXCEPTO**:

1. Quimoprevención.
2. Mamografía.*
3. Inmunizaciones.
4. Quimoprofilaxis.
5. Consejo antitabaco.

Se distingue entre:

A. PROMOCIÓN DE LA SALUD

Intervenciones dirigidas a personas. Ej: campañas de prevención antitabáquica en adolescentes.

MIR 03 (7716): La Educación para la Salud de la población, de forma general constituye una estrategia de:

1. Promoción de la salud.*
2. Protección de la salud.
3. Prevención de la enfermedad.
4. Potenciación de la salud.
5. Restauración de la salud.

B. PROTECCIÓN DE LA SALUD

Intervenciones realizadas sobre el medio ambiente en que viven esas personas. Ej: fluoración de las aguas.

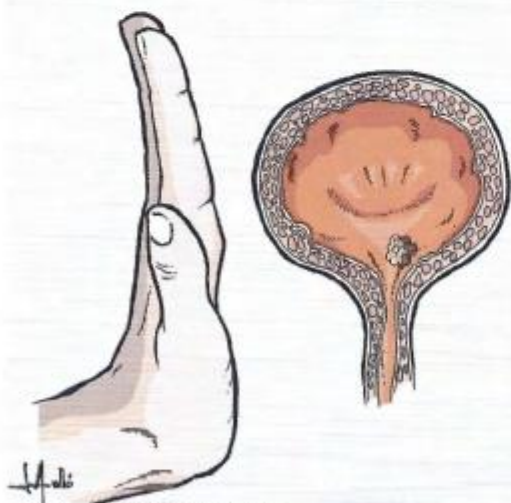
a. FLUORACIÓN DE LOS ABASTECIMIENTOS DE AGUA: (2MIR)

Es el método más eficaz y eficiente para prevenir la caries dental y disminuir un 50-75% su prevalencia en niños (MIR). Se considera una medida ideal desde el punto de vista de la salud pública, ya que su eficacia no depende de la participación activa de las personas y sus beneficios alcanzan a toda la población.

Por estas características es un prototipo de medida de protección de la salud. La OMS recomienda una fluoración de 0,7 a 1,2 ppm (partes por millón) de rango aconsejado (MIR). El producto más utilizado es el fluoruro sódico.

2.2. Prevención secundaria

Su objetivo es detener la evolución de la enfermedad o mejorar su pronóstico, una vez iniciado el proceso. Se actúa en el periodo patogénico precoz (presintomático) (3MIR), cuando no se han producido complicaciones de la enfermedad (MIR) mediante el diagnóstico precoz (2MIR) y gracias a técnicas de cribaje o screening (2MIR). Ej: citología cervical como screening (cribado) del cáncer de cuello uterino (MIR).



©Curso Intensivo MIR Asturias

En prevención secundaria pretendemos detener la evolución de la enfermedad o mejorar su pronóstico.

Se trata de identificar un subgrupo de personas con riesgo elevado de padecer enfermedad (MIR) y ha de realizarse a nivel comunitario (MIR). Es diferente de la búsqueda oportunista de casos (case finding) (MIR). Ante un negativo en la prueba no debemos confirmar el resultado (MIR); ante un positivo, debemos confirmar el diagnóstico (una prueba de screening no diagnóstica).

2.3. Prevención terciaria

Su objetivo es el tratamiento y rehabilitación de una enfermedad previamente establecida, con la finalidad de mejorar su periodo de resultados, es decir, evitar complicaciones, incapacidades, agravamiento, y mejorar la calidad de vida del paciente. Ej. EPOC al que se le recomienda dejar de fumar (MIR).

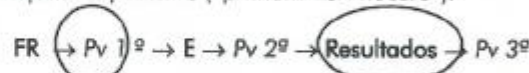


©Curso Intensivo MIR Asturias

En prevención terciaria se pretende disminuir el periodo de secuelas.

2.4. Prevención cuaternaria

Su objetivo es evitar el ensañamiento terapéutico, es decir, la actuación médica excesiva que pueda tener consecuencias nocivas para el paciente ("primum non nocere").



3. Criterios de intervención preventiva

3.1. Prevención secundaria

El popular refrán "más vale prevenir que curar" no es estrictamente cierto desde un punto de vista científico. Es necesario previamente demostrar que realmente es así. Un individuo diagnosticado de una enfermedad en periodo presintomático probablemente tenga un curso clínico más prolongado (MIR), sin embargo es necesario valorar si se cumplen los requisitos necesarios antes de indicar el uso de un programa de screening. Básicamente, se asume que la detección precoz de enfermedad en una fase presintomática o de manifestaciones incipientes produce un beneficio en cuanto a mejoría del pronóstico de la enfermedad, aumento de la expectativa de vida y reducción de la mortalidad. Sin embargo, esta idea no ha sido siempre confirmada cuando este principio se ha sometido a estudios debidamente controlados. Por ello se han establecido una serie de criterios para la correcta selección de qué pruebas de screening están indicadas y cuáles no.

3.2. Criterios de una prueba de screening

A. DE LA ENFERMEDAD:

- a) prevalencia (2MIR) y/o mortalidad elevadas (MIR) (pero no se trata de producir una alarma social (MIR)). Repercusión en calidad o duración de la vida del paciente (MIR).
- b) historia natural bien conocida e identificable en ella una fase latente o presintomática larga (2MIR)
- c) criterios bien establecidos para su diagnóstico (MIR)
- d) tratamiento aceptablemente eficaz (MIR) que administrado en la fase presintomática mejore su morbi-mortalidad (MIR)

B. DE LA PRUEBA DE DETECCIÓN:

- a) alto valor predictivo positivo (VPP) (MIR) para detectar un número importante de casos, con escasos falsos positivos (evitamos elevada carga y coste para los servicios sanitarios). Es la propiedad más importante a la hora de decidir la puesta en marcha de un programa de detección precoz (MIR)
- b) resultados suficientemente válidos en cuanto a sensibilidad y especificidad (2MIR)

- c) sencilla, inocua, de bajo coste y aceptable por la población y profesionales que la aplican (2MIR)
- d) muy sensible cuando se pretende captar el máximo número posible de casos en la población general especialmente si se trata de enfermedades de pronóstico fatal, en las cuales los resultados falsos negativos pueden tener repercusiones muy graves (MIR)
- e) No someter a riesgos desproporcionados (MIR)



Para poner en marcha una nueva prueba de screening han de cumplirse una serie de criterios por la enfermedad, la prueba y las intervenciones posteriores

C. DE LAS INTERVENCIONES POSTERIORES:

- a) efectivas en cuanto a reducción de la morbilidad y mortalidad por la enfermedad
- b) eficientes en cuanto a beneficios y costes producidos.

El valor predictivo positivo aumenta a mayor prevalencia de la enfermedad, por lo que el rendimiento de un programa aumenta si se lleva a cabo en grupos de alto riesgo o poblaciones con elevada prevalencia.

3.3. Ejemplos

El Screening se ha demostrado útil en carcinoma de mama (MIR), cervix (MIR), colorectal (MIR) y próstata (MIR), aunque actualmente sólo se recomienda en el cáncer de mama y cervix. No se ha demostrado útil en el cáncer de pulmón (MIR) Siguiendo el mismo sentido juicioso a la hora de indicar pruebas diagnósticas, ante un estudio preoperatorio de un sujeto asintomático con anestesia general, realizaremos anamnesis y exploración completas y un estudio de coagulación, solicitando a continuación las pruebas adicionales que se juzguen oportunas (MIR).

No hay que confundir ...	con ...
Prevencción primaria: periodo prepatogénico. Evitación de exposición a factores de riesgo	Prevencción secundaria: periodo patogénico precoz (presintomático). Screening y diagnóstico precoz
Prevencción terciaria: periodo patogénico tardío (secuelas)	Protección de la salud: Medidas de prevención primaria proyectadas sobre el medio ambiente.
Promoción de la salud: Medidas de prevención primaria proyectadas sobre los individuos (Ej.: mediante educación sanitaria).	Evaluación de un programa: conocer si se alcanzan los objetivos; corregir estrategias.
Ejecución de un programa: monitorización de las actividades y comunicación con los planificadores.	Cumplimiento: evalúa la actividad de un programa de salud. Participantes que permanecen y siguen las indicaciones.
Cobertura: evalúa la actividad de un programa de salud. Proporción de individuos de la población objetivo que ha entrado en contacto con el programa.	Efectividad: evalúa los resultados de un programa de salud. Relación entre los objetivos alcanzados y Programados. Impacto real
Eficacia: evalúa los resultados de un programa de salud. Valora el logro de cada objetivo.	Eficiencia: evalúa los resultados de un programa de salud. Objetivos alcanzados en relación a los recursos empleados.



RESUMEN DE PREVENCIÓN SANITARIA

1. HISTORIA NATURAL DE LAS ENFERMEDADES

1.1. PERIODO PREPATOGÉNICO

- Se produce la **exposición** a los agentes etiológicos y factores de riesgo, los cuales serán decisivos como condicionantes de la probabilidad de desarrollar una enfermedad. Distinguimos entre: a) **factores de riesgo**: factores etiológicos modificables (alcohol, tabaco); y b) **marcadores de riesgo**: características no modificables del sujeto asociados a una mayor probabilidad de enfermedad (sexo en linfangiomiomatosis).

1.2. PERIODO PATOGÉNICO

- Se inicia con los primeros efectos biológicos y anatomopatológicos **producidos por la enfermedad**. En éste se habla de: a) **fase precoz o presintomático**: previo a la aparición de manifestaciones clínicas (enfermedad no evidente); y b) **clínico**: signos y síntomas evidentes de la enfermedad.

1.3. PERIODO DE RESULTADOS

- Se ven las últimas consecuencias de la enfermedad y su interacción con el huésped (curación, muerte, incapacidad y cronicidad).

2. NIVELES DE PREVENCIÓN

- Según la **secuencia de fases de la historia natural de la enfermedad** organizamos las **diferentes intervenciones preventivas en tres niveles de prevención**: **primaria** (↓expuestos), **secundaria** (↓enfermos) y **terciaria** (↓secuelas). La **prevención primaria** es la que globalmente produce una **mayor rentabilidad** y en muchas ocasiones la única eficaz (tabaco (MIR)).

2.1. PREVENCIÓN PRIMARIA

- Su objetivo es **disminuir la incidencia de enfermedad**. Para ello se actúa en el periodo prepatogénico (no presintomático), sobre los agentes etiológicos y factores de riesgo (MIR).
 - Ej: educación sanitaria (cambios en la composición en dietas hiperlipídicas en la población general (MIR), campañas anti tabaco (MIR), prevención de accidentes de circulación (MIR), saneamiento ambiental y laboral (uso de guantes en el manejo de productos tóxicos (MIR), reducir la exposición de asbestos en el lugar de trabajo (MIR), vacunación en niños (MIR) (triple vírica (MIR), añadir flúor al agua para prevenir la caries dental (2MIR), **quimioprofilaxis**...
- La fluoración de los abastecimientos de agua es el método más eficaz y eficiente para prevenir la caries dental (MIR). La **OMS** recomienda una fluoración de 0,7 a 1,2 ppm (partes por millón) (MIR).

2.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

- Su objetivo es **detener la evolución de la enfermedad o mejorar su pronóstico, una vez iniciado el proceso**. Se actúa en el periodo patogénico precoz (presintomático) (3MIR), cuando no se han producido complicaciones de la enfermedad (MIR) mediante el diagnóstico precoz (2MIR) y gracias a técnicas de cribaje o screening (2MIR). Ej: citología cervical como screening (cribado) del cáncer de cuello uterino (MIR).
- Se trata de identificar un subgrupo de personas con riesgo elevado de padecer enfermedad (MIR) y ha de realizarse a nivel comunitario (MIR). Es diferente de la búsqueda oportunista de casos (case finding) (MIR). Ante un negativo en la prueba no debemos confirmar el resultado (MIR); ante un positivo, debemos confirmar el diagnóstico (una prueba de screening no diagnóstica).

2.3. PREVENCIÓN TERCIARIA

- Su objetivo es el **tratamiento y rehabilitación de una enfermedad previamente establecida**, con la finalidad de mejorar la calidad. Ej. **EPOC al que se le recomienda dejar de fumar** (MIR).

3. CRITERIOS DE INTERVENCIÓN PREVENTIVA

- Básicamente, **se asume** que la detección precoz en fase presintomática produce un **beneficio** en cuanto a **mejoría del pronóstico de la enfermedad, aumento de la expectativa de vida y reducción de la mortalidad**. Un individuo diagnosticado de una enfermedad en periodo presintomático probablemente tenga un curso clínico más prolongado (MIR), sin embargo es necesario **valorar si se cumplen los requisitos** necesarios antes de indicar el uso de un programa de screening para seleccionar qué pruebas de screening están indicadas y cuáles no.

3.1. CRITERIOS DE UNA PRUEBA DE SCREENING

A. DE LA ENFERMEDAD:

- Prevalencia (2MIR) y/o mortalidad elevadas (MIR) (pero no se trata de producir una alarma social (MIR)).
- Repercusión en calidad o duración de la vida del paciente (MIR).
- Historia natural bien conocida e identificable en ella una fase latente o presintomática larga (2MIR).
- Criterios bien establecidos para su diagnóstico (MIR).
- Tratamiento aceptablemente eficaz (MIR) que administrado en la fase presintomática mejore su morbi-mortalidad (MIR).

B. DE LA PRUEBA DE DETECCIÓN:

- Alto valor predictivo positivo (VPP) (MIR). Es la propiedad más importante a la hora de decidir la puesta en marcha de un programa de detección precoz (MIR).
- Resultados suficientemente válidos en cuanto a sensibilidad y especificidad (2MIR).
- Sencilla, inocua, de bajo coste y aceptable por la población y profesionales que la aplican (2MIR).
- Muy sensible cuando se pretende captar el máximo número posible de casos en la población general especialmente si se trata de enfermedades de pronóstico fatal (cáncer), en las cuales los resultados falsos negativos pueden tener repercusiones muy graves (MIR).
- No someter a riesgos desproporcionados (MIR).

C. DE LAS INTERVENCIONES POSTERIORES:

- Efectivas** en cuanto a reducción de la morbilidad y mortalidad por la enfermedad
- Eficientes** en cuanto a beneficios y costes producidos.
- El Screening se ha demostrado útil en carcinoma de mama (MIR), cervix (MIR), colorrectal (MIR) y próstata (MIR), aunque actualmente sólo se recomienda en el cáncer de mama y cervix. No se ha demostrado útil en el cáncer de pulmón (MIR).
- Ante un estudio preoperatorio de un sujeto asintomático con anestesia general, realizaremos anamnesis y exploración completas y un estudio de coagulación, solicitando a continuación las pruebas adicionales que se juzguen oportunas (MIR).

Parte V

ENFERMEDADES CRÓNICAS DE LOS PAISES INDUSTRIALIZADOS

CONTENIDO

Capítulo XVII - Enfermedades cardiovasculares	181
Capítulo XVIII - Cáncer	191
Capítulo XIX - Enfermedades respiratorias crónicas	202
Capítulo XX - Tabaquismo	207
Capítulo XXI - Enfermedades osteoarticulares asociadas al envejecimiento	212



1. Mortalidad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España (la segunda = cáncer; la tercera = enfermedades respiratorias).



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los países desarrollados.

La importancia máxima en nuestro medio la ocupan los procesos que tienen a la aterosclerosis como base fisiopatológica, con la cardiopatía coronaria y las enfermedades cerebrovasculares como primeras causas de mortalidad en este grupo. La vasculopatía hipertensiva ocupa un puesto relevante por su elevada prevalencia en la población general, y como uno de los factores de riesgo mayores para las dos patologías anteriores.

Desde comienzo de los años 70 se ha producido en ciertos países desarrollados un descenso en la frecuencia de estas patologías, atribuible al efecto de medidas preventivas.

Desde un punto de vista geográfico, la fiebre reumática y cardiopatía reumática mantienen una especial importancia en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo.

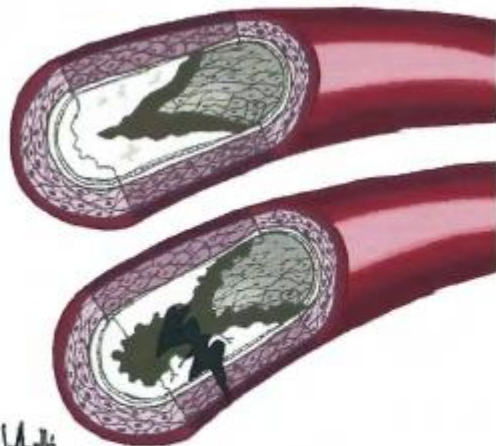
A. CRONOLOGÍA:

Las causas más importantes de mortalidad cardiovascular varían en función de la edad:

- 0-5 años: cardiopatías congénitas.
- 5-30 años: cardiopatía reumática.
- >35 años: cardiopatía coronaria y enfermedades cerebrovasculares (MIR). Aunque las manifestaciones de la enfermedad isquémica cardíaca aparecen predominantemente a partir de la edad adulta, el proceso de la aterosclerosis se inicia más tempranamente, habiéndose encontrado en algunos estudios placas de ateroma en incluso más del 30% de individuos de 20 años de edad.

2. Aterosclerosis

2.1. Manifestaciones clínicas



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

La aterosclerosis produce diferentes manifestaciones clínicas dependiendo del lecho vascular afecto y de las características de las lesiones individuales.

A. CORAZÓN:

Angina de pecho y el infarto de miocardio. La arteria descendente anterior a nivel proximal tiene especial predilección por desarrollar oclusión por placas de ateroma.

La isquemia miocárdica se produce más frecuentemente por aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas.

El infarto de miocardio se produce generalmente tras la oclusión trombótica de una arteria coronaria, previamente estenosada por lesiones ateroscleróticas. Las estenosis coronarias de alto grado y crecimiento lento no suelen precipitar infartos agudos, gracias al desarrollo de una importante circulación colateral.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un infarto agudo de miocardio son aquellos con angina inestable y angina variante de Prinzmetal y aquellos con factores de riesgo coronario múltiples.

Otros factores que predisponen al infarto son: hipercoagulabilidad, enfermedades del colágeno con afectación vascular, abuso de cocaína, trombos intracardiácos o masas que pueden producir émbolos.

B. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares (ACV). Las lesiones ateroscleróticas suelen afectar a la bifurcación o ramificación arterial, siendo aquí la bifurcación carotídea el lugar de asiento más frecuente.

C. ARTERIAS RENALES:

Afecta más frecuentemente a la porción más proximal a la aorta y contribuye en la patogénesis de la hipertensión (HTA vasculo-renal), que a su vez es por sí misma un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Los riñones son también lugar frecuente de enfermedad ateroembólica.

D. EXTREMIDADES

La aterosclerosis es la primera causa de enfermedad arterial oclusiva en extremidades (claudicación intermitente), con su mayor incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida.

E. VÍSCERAS:

Isquemia mesentérica (angina mesentérica), infartos intestinales y colitis isquémica.

F. AORTA Y OTRAS ARTERIAS:

Ectasias y aneurismas, predisponiendo a la ruptura o disección. Las manifestaciones de la aterosclerosis pueden evolucionar: a) de forma crónica: angina de esfuerzo estable o la claudicación intermitente; b) como evento agudo: en la forma de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular; o c) de forma asintomática (incluso enfermedad arterial extensa).

2.2. Patogénesis

La aterogénesis es un proceso que ocurre lentamente a lo largo de varias décadas, aunque el crecimiento de las placas de ateroma es probablemente discontinuo en el tiempo, con periodos de "adormecimiento" que se alternan con fases de crecimiento rápido.

3. Factores de riesgo

Diversos factores de riesgo están en relación con el desarrollo de aterosclerosis y la morbi-mortalidad por complicaciones cardiovasculares, siendo éstos el objetivo principal de la prevención primaria.

Clásicamente, estos factores se han clasificado en:

1. **Mayores o primarios:** tabaquismo (MIR), hipercolesterolemia, hipertensión (MIR) y, según autores, diabetes mellitus.
2. **Menores o secundarios:** ↓HDLc (<35mg/dl), sexo masculino (MIR), historia familiar de enfermedad coronaria prematura (MIR), obesidad (MIR), ↑lipoproteína (a), postmenopausia, ↑fibrinogenemia, ↑homocistinemia y sedentarismo.

Otras clasificaciones más recientes están basadas en el grado de evidencia con que se atribuye causalidad a los distintos factores.

		¿Modificable?
Fuerte evidencia	Hipercolesterolemia ⁺	Sí
	Tabaquismo ⁺ (MIR)	Sí
	HTA ⁺	Sí
	DM ⁺	Posiblemente
	↓HDLc (<35mg/dl)	Sí
Evidencia	Sexo masculino (2MIR)	No
	Historia familiar de enfermedad coronaria prematura (MIR) ¹	No
	↑ lipoproteína (a)	Escasamente
	Obesidad (MIR)	Sí
	↑fibrinogenemia	Posiblemente
	↑homocistinemia	Sí
	Sedentarismo	Sí
	Post-menopausia	Posiblemente
	Hipercolesterolemia ⁺	Sí

⁺ Se consideran factores mayores.



Dr. Harrison

Para el MIR, los factores de riesgo más importantes son los recogidos en la última edición de Harrison:

1. Tabaco.
2. Hipertensión (140/90).
3. HDL menor de 40mg/dL.
4. Diabetes Mellitus.
5. Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (hombres < 55 años, mujeres < 65 años).
6. Edad (hombres 45; mujeres 55).
7. Estilo de vida: Obesidad (Índice de masa corporal ≥ 30); inactividad física; dieta aterogénica.
8. Factores "emergentes" (nuevos): Lipoproteína a; homocisteína; factores protrombóticos; factores proinflamatorios; glucosa en ayunas alterada; aterogénesis subclínica.

Los factores emergentes no se tienen en cuenta para modificar los objetivos de LDL (ver a continuación), pero pueden ayudar a guiar la intensidad del tratamiento en ciertos individuos.

El índice de masa corporal (IMC) se calcula dividiendo el peso (en Kg) entre la estatura (en metros) al cuadrado.

3.1. Cálculo del riesgo cardiovascular

Según la Adult Treatment Panel (ATP) III se debe clasificar a los pacientes según su riesgo de padecer una enfermedad coronaria. El LDL colesterol es el objetivo primario del tratamiento porque se ha demostrado de manera sobrada su relación directa con el riesgo cardiovascular.

La clasificación de riesgo se realiza en función de los siguientes factores:

1. Tabaco.
2. Hipertensión (mayor o igual a 140/90 mmHg).
3. HDL menor de 40 mg/dL.
4. Historia de enfermedad cardiovascular prematura en familiar de primer grado (familiar varón menor de 55 años, familiar mujer menor de 65 años).
5. Edad del paciente (mayor o igual a 45 en varones, 55 en

mujeres).

La diabetes mellitus cuenta como enfermedad coronaria. HDL mayor o igual a 60 cuenta como "factor protector" (se elimina un factor de riesgo para el cómputo de riesgo. Lógicamente se excluye el LDL de esta lista, porque el LDL es el parámetro que modificaremos (mediante dieta o tratamiento farmacológico) según el riesgo del paciente.

En pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, el cálculo del riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años se realiza mediante dos pasos:

1. Se cuenta el número de factores de riesgo presentes.
2. En los individuos con 2 o más factores de riesgo se calcula la puntuación de Framingham (mediante unas tablas¹), que identifica los individuos con un riesgo a corto plazo (<10 años) de enfermedad cardiovascular que requiera intervención. Casi todos los individuos con 0-1 factores de riesgo tienen un riesgo a los 10 años menor del 10%. Por eso no es necesario determinar la puntuación de Framingham en estos casos.

Directrices de tratamiento del colesterol LDL (National Cholesterol Education Program ATP III)

CATEGORÍA DE RIESGO	OBJETIVO DE c-LDL	INICIAR CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA	INICIO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
EAC o equivalente de riesgo de EAC (riesgo a los 10 años > 20%)* Riesgo muy elevado / elevado	<100 mg/dl Objetivo más recomendable <70 mg/dl (especialmente en muy alto riesgo)	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl (<100 mg/dl: plantear opciones farmacológicas)**
2 ó más factores de riesgo (riesgo a los 10 años 10-20%)# Riesgo moderadamente elevado	< 130 mg/dl Objetivo opcional < 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl (100-129 mg/dl: plantear opciones farmacológicas)¶
2 ó más factores de riesgo (riesgo a los 10 años <10%)# Riesgo moderado	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	> 160 mg/dl
0-2 factores de riesgo% Bajo riesgo	<160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl (160-189 mg/dl opcional: fármaco reductor de c-LDL)

El ATP III especifica un nivel de colesterol LDL de <100 mg/dl como objetivo del tratamiento en la prevención secundaria, en muy alto riesgo < 70 mg/dl. Algunos ensayos clínicos recientes demuestran que el tratamiento para reducir el colesterol LDL reduce la mortalidad total, la mortalidad de causa coronaria, los eventos coronarios mayores, los procedimientos en las arterias coronarias y el accidente cerebrovascular en las personas con cardiopatía coronaria establecida.

Factores de riesgo positivos:

***EAC (Enfermedad Arterial Coronaria):** Angina inestable, IAM, angina estable, intervenciones arteriales coronarias (angioplastia o cirugía de by-pass), o datos de isquemia miocárdica clínicamente significativa.

****Equivalentes de riesgo de EAC:** manifestaciones clínicas de formas no coronarias de enfermedad arterioesclerótica (arteriopatía periférica, aneurisma de aorta abdominal y arteriopatía carotídea: AIT o ictus de origen carotídeo u obstrucción de más del 50% de una arteria carótida), síndrome metabólico (especialmente TG ≥ 200 mg/dl + colesterol-no-HDL ≥ 130 mg/dl+ c-HDL < 40 mg/dl), diabetes y al menos dos factores de riesgo, con riesgo a los 10 años de episodios severos de EAC mayor del 20%.

**Cuando se utiliza tratamiento farmacológico para reducir c-LDL, se aconseja que la intensidad del tratamiento sea suficien-

te para conseguir reducirlo al menos un 30-50%, en personas con riesgo elevado o muy elevado.

≥ En personas con riesgo moderadamente elevado, cuando la concentración de c-LDL es de 100-129 mg/dl en situación basal ó con modificaciones del estilo de vida, el inicio de un fármaco reductor de las LDL para conseguir un c-LDL < de 100 mg/dl, es una opción razonable.

#Factores de riesgo: tabaquismo, HTA ≥ 140/90 mmHg incluso HTA controlada con medicación, HDL-col < 40 mg/dl, antecedentes familiares de EAC prematura (EAC en familiar de primer grado varón < de 55 años, EAC en familiar de primer grado mujer < de 65 años), edad (varones ≥ 45 años, mujeres ≥ 55 años) o mujeres menores con menopausia precoz sin tratamiento estrogénico de sustitución.

%Casi todas las personas con ningún o un factor de riesgo tienen un riesgo a los 10 años menor del 10%, por lo que no es necesaria la evaluación del riesgo a los 10 años en estas personas.

Factor de riesgo negativo = colesterol HDL > 60 mg/dL.

3.2. Hipercolesterolemia y dieta

A. COLESTEROL TOTAL ALTO:

Extensos estudios epidemiológicos han demostrado una importante relación entre los niveles séricos medios poblacionales de **colesterol total** y la incidencia de cardiopatía isquémica.

El nivel deseable es < 200 mg/dl, considerándose de alto riesgo concentraciones de ≥ 240 mg/dl).

En el sexo masculino se eleva rápidamente el colesterol total sérico a partir de los 20 años para estabilizarse hacia los 50, mientras las mujeres tienen su elevación más acusada en torno a la menopausia para estabilizarse hacia los 60 años de edad.

El **riesgo relativo** para el sexo **masculino** es más elevado **cuanto más jóvenes** son los grupos estudiados.

B. LDL-COLESTEROL ALTO:

La principal fuente de colesterol para las **placas de ateroma** es el LDL-colesterol, cuyo nivel plasmático óptimo es < 100 mg/dl. Se considera alto por encima de 160.

Los niveles de **colesterol sérico total** y de **LDL-colesterol** están **influidos por:**

a. DIETA.

Los **ácidos grasos saturados**, los **ácidos grasos insaturados** y el **propio colesterol ingerido** son los que condicionan la **colesterolemia**:

- los **saturados aumentan el colesterol total**.
- los **poliinsaturados disminuye colesterol total**.
- los **monoinsaturados** (fundamentalmente ácido oleico) **disminuyen el colesterol total** y **aumentan el HDL-colesterol** (dos efectos beneficiosos).



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Los **ácidos grasos saturados** aumentan el **colesterol total**. El **ácido monoinsaturado** (ác oleico) produce tanto **disminución** de los niveles de **colesterol total** como **aumento** del **HDL colesterol**. Ciertas **fibras** (pectinas) también **disminuyen el colesterol total**.

b. OBESIDAD, TABAQUISMO Y ALCOHOL.

A partir de ciertas dosis hacen **aumentar el colesterol total**.

c. HERENCIA, EDAD Y SEXO.

De éstos, los más importantes a nivel individual son los factores genéticos y la dieta, siendo la dieta la que determina los niveles medios poblacionales.

C. HDL-COLESTEROL BAJO:

Factor de riesgo independiente del colesterol total. Según algunos estudios extensos, los niveles bajos de HDL-colesterol son un factor de riesgo más potente que los niveles altos de colesterol total o LDL.

El **HDL-colesterol** debe constituir el **20-30%** del **colesterol total**, y suponen **riesgo significativo independiente** niveles inferiores a **40 mg/dl** (2MIR). (Esta cifra de 40 era 35 en preguntas antiguas).

Por su parte, el nivel sérico de HDL-colesterol está influido por:

a. DIETA, OBESIDAD Y TRIGLICÉRIDOS:

Los niveles de HDL varían **inversamente** con los niveles de **triglicéridos** y **obesidad** (MIR).

b. TABACO, ALCOHOL Y EJERCICIO FÍSICO:

El **ejercicio físico regular** (MIR) y el **consumo diario de cantidades moderadas de alcohol** (MIR) **aumentan el HDL-c** y **conllevar una disminución del riesgo de cardiopatía isquémica**. El **tabaco disminuye el HDL-c** (MIR).

c. HORMONAS SEXUALES:

Los **estrógenos** tienden a **aumentarlos** y los **andrógenos** a **disminuirlos** (MIR), de modo que las mujeres presentan concentraciones de HDL-colesterol superiores en 10-15 mg/dl (un 25% más) que los hombres.

d. FÁRMACOS:

Los **tiazidas** y los **β-bloqueantes** pueden elevar los triglicéridos y deprimir el HDL-colesterol, por lo que en pacientes hipertensos con HDL < 40 mg/dl se deben considerar los posibles efectos adversos de estos antihipertensivos, antes de seleccionarlos para un tratamiento de larga duración.

Esta restricción, no obstante, no es aplicable a aquellos supervivientes de infarto agudo de miocardio que tengan indicación de tratamiento con **β-bloqueantes**, ya que está bien establecida su eficacia en la **reducción de la mortalidad post-infarto**.

D. ÍNDICE ATEROGÉNICO:

Se calcula como **colesterol total/HDLc** en plasma, y se le considera actualmente **mejor predictor del riesgo de cardiopatía isquémica** que cualquier lipoproteína plasmática aisladamente. Se estima que "cada unidad de cambio en este índice se asocia con un 50% de cambio en el riesgo de cardiopatía isquémica."



El **Índice aterogénico** es el **mejor predictor de riesgo de cardiopatía isquémica**, superior a la valoración aislada de cualquier lipoproteína (HDL o LDL).

E. ALTA TRIGLICERIDEMIA:

Los niveles de triglicéridos no deben superar los 200 mg/dl. La **hipertrigliceridemia** se asocia a **aterosclerosis prematura** en algunos **desórdenes específicos del metabolismo de los lípidos**.

Sin embargo, a nivel poblacional el posible papel de los triglicéridos y lipoproteínas VLDL como factor de riesgo independiente para la aterosclerosis es confuso.

Ello se debe a la frecuente asociación de la hipertrigliceridemia a otros factores como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, bajo HDL, diabetes mal controlada y obesidad central.

F. AGREGACIÓN Y DIETA:

Los ácidos grasos saturados son proagregantes, mientras que los poliinsaturados son antiagregantes, entre ellos los aceites de pescado a través de la producción de cierta prostaciclina.

3.3. Prevención primaria

En la prevención de la enfermedad coronaria es efectiva la determinación de la presión arterial, del colesterol total, el interrogatorio sobre el tabaquismo y sobre hábitos dietéticos, pero no la práctica del ECG (MIR).

A todo adulto de 20 o más años se le debe medir el perfil de lipoproteínas (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en ayunas al menos una vez cada 5 años.

A. RECOMENDACIONES GENERALES Y DIETA:

En todo individuo con LDL alto o cualquier otra forma de dislipemia se debería investigar la existencia de causas de dislipemia secundaria, que incluyen:

- Diabetes.
- Hipotiroidismo.
- Enfermedad obstructiva hepática.
- Fallo renal crónico.
- Fármacos que produzcan dislipemia: progestágenos, corticoides o anabolizantes.

Una vez descartadas o en su caso tratadas estas causas de dislipemia secundaria, se procede a clasificar y tratar la dislipemia.

En general, el nivel medio de colesterol está en relación directa con el consumo de grasas animales (carne, huevos, productos lácteos), mientras el nivel medio de triglicéridos está en relación con las calorías totales y el consumo de alcohol (MIR).

MIR 02 (7494): Hombre de 60 años de edad remitido por triglicéridos de 620 mg/dl, colesterol total de 220 mg/dl. No es obeso, fuma diez cigarrillos diarios y se toma dos vasos de vino con las comidas y tres copas de coñac diarios. ¿Cuál debe ser la primera medida para reducir su trigliceridemia?:

1. Dejar el tabaco por completo.
2. Suspender el alcohol por completo.*
3. Prescribir un fibrato.
4. Dar una estatina.
5. Suspender por completo el consumo de aceites y productos de pastelería, añadiendo además dosis moderadas de una resina.

La medida más eficiente para disminuir la incidencia de ataques cardíacos de origen isquémico en la población general es la educación sanitaria (MIR).



La medida más eficiente para disminuir la incidencia de ataques cardíacos de origen isquémico en la población general es la educación sanitaria.

Como medidas de promoción de la salud se recomienda reducir el colesterol total (<300 mg/d MIR), la ingesta de sal (máximo 5 gr./día MIR), el consumo de alcohol, controlar la obesidad (MIR) y promover el consumo de fibras (3MIR). Dar preferencia a los alimentos de origen vegetal, pescado, aves de corral, carnes magras y lácteos desnatados, evitando la ingestión en exceso de huevos completos y eliminando la mantequilla.

Sólo un 20-30% del valor energético debe proceder de las grasas y no más del 10% de los ácidos grasos saturados (MIR).

La actividad física (MIR), el estrés, el tabaco (MIR), el café y el té, solamente tienen una influencia débil o indirecta sobre los niveles de colesterol total y triglicéridos.

B. DETECCIÓN DE HIPERLIPEMIAS:

Se recomienda estudiar sistemáticamente (cada 5 años) los perfiles lipídicos (colesterol total, fracciones LDL y HDL y triglicéridos) en todos los adultos mayores de 20 años (antes se medía solamente el colesterol total).

El estudio de las hiperlipidemias genéticas al nacer o durante la niñez no es beneficioso ni rentable (no suelen aparecer hasta el tercer decenio de la vida) excepto en el caso de la hipercolesterolemia familiar (que se puede detectar por elevación de las lipoproteínas LDL en sangre del cordón umbilical en recién nacidos con antecedentes familiares directos).

Ante la detección de dislipemias, la primera medida a tomar es la de recomendar medidas higiénico-dietéticas y el abandono de factores de riesgo de aterosclerosis, realizando un control posterior (2MIR).

La medida más eficiente para la reducción del riesgo cardiovascular (coste/beneficio) es la modificación del estilo de vida.

C. FARMACOLOGÍA:

Las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) se indican para el control de niveles elevados de LDL-colesterol, disminuyendo así la incidencia de anginas y ACV. Se ha demostrado en estudios a gran escala su capacidad para reducir la morbimortalidad cardiovascular en estudios de prevención primaria (hipercolesterolemia sin síntomas de coronariopatía), en estudios de prevención secundaria (hipercolesterolemia con síntomas de coronariopatía) y en estudios de regresión (de las lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias y carótidas).

MIR 02 (7317): Hombre de 62 años con vida laboral muy activa, que le obliga a viajar continuamente, fumador de 20 cigarrillos diarios que, tras tres meses de dieta pobre en grasas saturadas y pobre en sal, tiene colesterol total 260 mg/dl, colesterol LDL 186 mg/dl y colesterol HDL 40. Su tensión arterial es 150/100. ¿Qué actitud le parece más oportuna, además de suspender el tabaco y de dar un hipotensor?:

1. Continuar con las mismas recomendaciones dietéticas de por vida, sin que sea necesario añadir ningún hipolipemiante, por cuanto el LDL es < 190.
2. Continuar con las mismas recomendaciones dietéticas añadiendo Colestiramina a dosis mínima, con suplementos de vitaminas liposolubles y aceites de pescado.
3. Continuar con las mismas recomendaciones dietéticas añadiendo dosis bajas de un fibrato, pues el principal objetivo terapéutico será en este caso elevar el colesterol HDL por encima de 60 mg/dl.
4. Continuar con las mismas recomendaciones dietéticas y añadir una estatina a dosis suficientes para reducir colesterol LDL por debajo de 130 mg/dl.*
5. Intensificar las medidas dietéticas todo lo posible y repetir el examen de lípidos en 8 semanas antes de dar tratamiento hipolipemiante.

Otras formas de prevención farmacológica como los suplementos de vitaminas antioxidantes o la terapia sustitutiva de estrógenos tras la menopausia están actualmente bajo evaluación.

3.4. Tabaquismo

Se considera el factor de riesgo modificable más poderoso para la cardiopatía coronaria y la enfermedad vascular periférica.

Es un factor de riesgo fuerte, independiente y dosis-dependiente para la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica. La asociación es especialmente fuerte para el riesgo

de muerte súbita, sobre todo en jóvenes, y de incidencia de IAM en <50 años.

El tabaco interacciona con la hiperlipemia, HTA, obesidad, DM, anticonceptivos orales y anomalías del ECG. Produce un aumento de LDL-c, disminuye el HDL-c y produce daños endotelial, lo que favorece la aparición de aterosclerosis. De forma aguda el tabaco produce alteraciones en la coagulación y vasoconstricción de las arterias coronarias.

Las medidas de prevención primaria destinadas a disminuir o evitar el tabaquismo, especialmente cigarrillos, son la única alternativa eficaz.

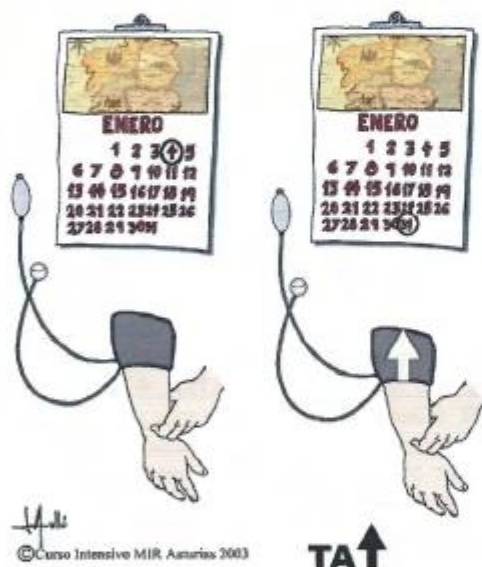
3.5. Hipertensión arterial (HTA)

A. IMPORTANCIA:

La **vasculopatía hipertensiva** es uno de los problemas de salud pública más prevalentes: son hipertensos en España el 20% de la población a partir de 20 años de edad. En el 90-95% se trata de hipertensión esencial o primaria. Los principales órganos diana son el corazón, cerebro, riñón y vasos.

B. DEFINICIÓN:

La definición de hipertensión se basa fundamentalmente en datos epidemiológicos relacionados con el riesgo-beneficio del tratamiento respecto a la disminución de la morbimortalidad cardiovascular, no existiendo un umbral crítico que separe normotensión de hipertensión. Según los criterios generalmente aceptados (5º Informe del comité Nacional Conjunto sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA): **Se considera hipertensión en la población adulta (>18 años) cuando la media de dos o más determinaciones en dos visitas sucesivas es PAD³90 y/o PAS³140 (MIR).**



Para llegar al diagnóstico de HTA es necesario realizar dos o más determinaciones sucesivas de la tensión arterial, y que resulten superiores a 120/90 mmHg.

MIR 03 (7530): Nos avisa la enfermera porque al tomar la tensión arterial a un hombre de 47 años, que acudía al ambulatorio por las recetas de su madre, presentaba cifras de 160/100 y a los 15 minutos 164/98. El paciente se encuentra bien, en su historia el último registro es de un catarro hace cuatro años, y no viene reflejado nada llamativo en sus antecedentes personales. ¿Cuál sería la actitud más adecuada?:

1. Administrar nifedipino sublingual y actuar en función de la respuesta.
2. Administrar una tiazida y programar para estudio de hipertensión arterial.
3. Programar al menos dos citas para realizar despistaje de hipertensión arterial.*
4. Recomendar dieta hiposódica, ejercicio aeróbico 30 minutos al día, consumo limitado de alcohol, evitar situaciones estresantes y programar cita para estudiar su hipertensión arterial.
5. Enviar al servicio de Nefrología para el estudio de su hipertensión arterial.

Como factor de riesgo, tiene una importancia muy superior en las enfermedades cerebrovasculares (ACV) respecto a la cardiopatía coronaria, y en ellas se han dejado notar mayormente los beneficios de las medidas de intervención terapéutica (MIR).

La importancia de la HTA como factor de riesgo es igual para ambos sexos. Es probablemente más relevante la presión diastólica (aunque también es dañina la hipertensión sistólica aislada, típica en el anciano).

C. FACTORES DE RIESGO DE HTA:



Celia Cruz (la Reina de la Salsa) es el prototipo de paciente hipertensa (mujer, edad avanzada, raza negra).

a. EDAD, RAZA Y SEXO:

Son marcadores de riesgo importantes, siendo las mujeres mayores negras las más afectadas, aunque tiene mejor pronóstico en mujeres.

b. DIETA (CONSUMO DE SAL):

La respuesta a la sal en la dieta es de tipo *individual* (MIR): hay hipertensos sal-sensibles, aproximadamente un 60%, y sal-resistentes. Globalmente influye sobre la prevalencia de HTA. Se incrementa significativamente el riesgo relativo de desarrollar HTA si se supera los 8-10 gr. de sal (recomendados <5g/d MIR).

Se ha sugerido también que el anión cloro puede ser tan importante como el sodio, y que un aporte insuficiente de potasio o de calcio pueden ser contribuyentes.

Los suplementos de potasio (MIR) en la dieta son probablemente útiles en hipertensos leves sin tratamiento farmacológico, pero no son recomendables o pueden resultar peligrosos en pacientes bajo tratamiento con IECA. En cualquier caso, el uso de suplementos de potasio o de calcio para estos fines aún no ha sido suficientemente evaluado mediante los ensayos clínicos apropiados.

Sin embargo, no se ha demostrado una relación causal entre sodio, potasio ni calcio con la hipertensión.

c. EJERCICIO:

El aumento de la actividad física es una medida de prevención primaria eficaz (MIR) y facilita un mejor control en los que la padecen.

d. OTROS:

Obesidad, intolerancia a la glucosa, alcohol en grandes cantidades, factores genéticos y psicosociales (empleo, tamaño familiar, hacinamiento).



ATENCIÓN

¡Ojo! El tabaquismo no es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial (MIR).

Pero: a) los hipertensos que fuman tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión maligna y b) la eficacia de algunos fármacos antihipertensivos (propranolol) se ve afectada

D. TRATAMIENTO INICIAL DE HTA:

El tratamiento inicial con un *diurético* o un *β-bloqueante* ha sido la estrategia más usual, ya que estos dos agentes son los únicos que *han probado reducir la mortalidad (MIR)*. Los IECAs y los Ca-antagonistas son también recomendables como primera línea de tratamiento.

3.6. Diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa

Aceleran la aterosclerosis y se asocian a una *mayor incidencia de infarto de miocardio*. Este riesgo es mayor a edad más joven, y más importante en las mujeres que en los varones diabéticos. Respecto a las complicaciones vasculocerebrales, supone un *mayor riesgo para la ACV isquémico*, pero no para el accidente vascular hemorrágico (más relacionado con HTA). La diabetes ejerce efectos sobre el metabolismo de los lípidos y se relaciona con la obesidad y HTA. Las dislipemias asociadas a diabetes potencian fuertemente la aterogénesis.

A pesar de la asociación entre diabetes y aterosclerosis, su mecanismo no se conoce, y *no parece estar en relación con el grado de hiperglucemia*. Aunque está suficientemente comprobado que el buen control de la glucemia reduce las complicaciones microvasculares, la reducción de la glucemia mediante insulino terapia en diabéticos no parece influir en la mortalidad por aterosclerosis. En todo caso, la aterosclerosis es responsable de una importante proporción de la mortalidad en la población diabética, que se añade a las conocidas complicaciones microvasculares.

3.7. Obesidad

Exceso en más de un 20% sobre el peso teórico ideal según sexo y edad. No está claro si la obesidad actúa como factor de riesgo independiente o si su efecto es consecuencia de otros factores a los que se asocia (hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia, HTA, hiperinsulinismo, sobrecarga hemodinámica, sedentarismo).



La obesidad tiene numerosas interacciones con otros factores de riesgo cardiovascular.

La obesidad produce resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia compensadora (MIR), la cual:

- Conduce al hígado a aumentar su *producción de colesterol y de lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol*, con el consiguiente aumento de éstos en sangre y descenso de HDL.
- Estimula la *proliferación de células musculares lisas* de la pared arterial, favorece la unión de LDL y VLDL, y dificulta la unión de las HDL (proceso aterogénico).



La obesidad androide o central (estimada mediante el índice cintura/cadera) es un factor de riesgo de cardiopatía isquémica y está más asociada a la resistencia a la insulina, HTA e hiperlipemia que el índice de masa corporal. El perímetro de la cintura mide la grasa visceral, que parece ser el verdadero factor de riesgo coronario.

3.8. Síndrome X (Síndrome metabólico):

El síndrome metabólico es un objetivo secundario del tratamiento (el primario es la reducción de LDL), e incluye los siguientes signos:

- Obesidad abdominal.
- Dislipemia aterogénica (↑LDL, ↑TG, ↓HDL).
- HTA.
- Resistencia a la insulina.
- Estados protrombóticos y proinflamatorios.

3.9. Antecedentes familiares

La existencia de antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (inicio antes de los 55 años en familiares de primer grado) se considera alto factor de riesgo. Sin embargo, ello no supone necesariamente causas genéticas o éstas serían multifactoriales (en relación con FR como hiperlipidemia, HTA y DM, o bien con factores protectores como HDL-c, apoproteína B y lipoproteína a).

3.10. Sedentarismo

El ejercicio físico aumenta los niveles de HDL-colesterol y disminuye la probabilidad de desarrollar HTA, por lo que la actividad física se considera un elemento importante en los programas de promoción de la salud.



3.11. Lipoproteína (A)

Su aumento incrementa el riesgo de cardiopatía isquémica (facilita la interacción entre lípidos séricos y hemostasia) (MIR). Se combina con la apolipoproteína B (apo B) de las lipoproteínas LDL y es parecida al plasminógeno, por lo que puede inhibir la fibrinólisis compitiendo con el plasminógeno.

3.12. Hiperfibrinogenemia

Factor de riesgo independiente (según Ferreras "no totalmente confirmado"). El fibrinógeno es un reactante de fase aguda, aumentando en los estados inflamatorios. El tratamiento con derivados del ácido fólico puede reducir el efecto de la hiperfibrinogenemia como factor de riesgo.

MIR 03 (7531): En relación con los factores de riesgo de aterosclerosis, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?.

1. Los niveles disminuidos de colesterol HDL son factor de riesgo de aterosclerosis dependiendo del nivel de colesterol total.
2. Se ha demostrado de forma definitiva que la terapia sustitutiva con estrógenos en la mujer postmenopáusica disminuye el riesgo cardiovascular.
3. La hiperfibrinogenemia se considera factor de riesgo.*
4. La diabetes mellitus es factor de riesgo de aterosclerosis por sus efectos en el árbol microvascular.
5. Tras abandonar el hábito tabáquico el riesgo cardiovascular se reduce a largo plazo, en un período de años.

3.13. Hiperhomocistinemia

Pueden actuar promoviendo la trombosis, pero el mecanismo es aún incierto. Algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con suplementos de folato.

3.14. Otros factores

A. CONSUMO DE ALCOHOL:

Los bebedores excesivos (por encima de 75 gr de etanol/día) tienen mayor riesgo de cardiopatía coronaria. Los índices más favorables se encuentran entre los bebedores ligeros y moderados (menos de 35 gr de etanol/día).

B. HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA:

Factor de riesgo independiente para la enfermedad isquémica cardíaca.

C. VASCULITIS:

Antecedentes inflamatorios pueden predisponer a la aterosclerosis. Por ejemplo, la panarteritis que ocurre en la enfermedad de Kawasaki en la infancia puede promover el desarrollo de lesiones arteriales en la edad adulta.

D. PROTEÍNA C REACTIVA:

Marcador de inflamación sistémica. Parece ser un importante predictor de complicaciones ateroembólicas, y pueden ser útiles para identificar aquellos pacientes que más se beneficiarían del uso de ácido acetilsalicílico.

E. AUTOINMUNIDAD:

Reacciones inmunológicas pueden contribuir a la aterogénesis en algunos casos, como puede ser en las formas aceleradas de arteriopatía coronaria que se observan algunas veces en receptores de trasplante cardíaco.

F. ANTICONCEPTIVOS ORALES:

Se asocian a mayor riesgo de cardiopatía coronaria, especialmente si es a partir de los 30 años de edad y si se suman otros factores (tabaquismo, hipercolesterolemia, HTA). Primera causa de HTA endocrina.

G. AGUA DE BEBIDA:

El agua de bebida de dureza elevada parece tener un efecto protector.

H. AGENTES TRANSMISIBLES:

Se ha especulado que distintos microorganismos pudieran actuar como potenciadores de la aterogénesis, entre ellos Herpesvirus y Chlamydia.

MIR 03 (7576): Acude a consulta un hombre de 67 años de edad, fumador de 48 paquetes/año, con diabetes mellitus de reciente diagnóstico. Índice de Masa Corporal 32 Kg/m², TA 148/92, Glicemia basal 98 mg/dl; Glucosuria negativa, microalbuminuria negativa; colesterol total 274 mg/dl; LDL 190 mg/dl; HDL 30 mg/dl. Su médico de familia realiza una intervención en los hábitos de vida (tabaco, alimentación y ejercicio) e interviene farmacológicamente con metformina, simvastatina y enalapril. Pasados 6 meses, ¿cuál de las siguientes situaciones reflejaría un buen control del paciente, con un riesgo coronario menor?:

1. El paciente no fuma. IMC 26,8, TA 129/78; HbA1c 6,8; colesterol total 198; LDL 98; HDL 46.*
2. El paciente no fuma. IMC 30, TA 140/90, HbA1c 7, colesterol total 230; LDL 140; HDL 45.
3. El paciente fuma. IMC 25, TA 124/74, HbA1c 5,4, colesterol total 190; LDL 90; HDL 46.
4. El paciente no fuma. IMC 25, TA 138/88, HbA1c 7,2, colesterol total 190; LDL 90; HDL 46.
5. El paciente fuma. IMC 32,4, TA 142/90, HbA1c 8, colesterol total 240; LDL 160; HDL 35.

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC):

Peso en kg/ (altura en m)²



RESUMEN DE PREVENCIÓN SANITARIA

1. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

- En los países desarrollados las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son las principales causas de mortalidad. En ellos las enfermedades cardiovasculares originan el **40-50%** de todas las defunciones, siendo la primera causa de muerte.
- La importancia máxima en nuestro medio la ocupan los procesos que tienen a la aterosclerosis como base fisiopatológica, con la cardiopatía coronaria y las enfermedades cerebrovasculares como primeras causas de mortalidad en este grupo. La vasculopatía hipertensiva ocupa un puesto relevante por su elevada prevalencia en la población general, y como uno de los factores de riesgo mayores para las dos patologías anteriores. La fiebre reumática y cardiopatía reumática mantienen una especial importancia en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo.
- Las causas más importantes de mortalidad cardiovascular varían en función de la edad: a) **0-5 años**: cardiopatías congénitas; b) **5-30 años**: cardiopatía reumática; y c) **>35 años**: cardiopatía coronaria y enfermedades cerebrovasculares (MIR).

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- La aterosclerosis produce diferentes manifestaciones clínicas dependiendo del lecho vascular afecto y de las características de las lesiones individuales: angina de pecho e infarto de miocardio; accidentes isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares; HTA vasculo-renal; claudicación intermitente; isquemia mesentérica (angina mesentérica), infartos intestinales y colitis isquémica; ectasias y aneurismas arteriales.

3. FACTORES DE RIESGO

- Clásicamente, estos factores se han clasificado en: a) Mayores o primarios: tabaquismo (MIR), hipercolesterolemia, hipertensión (MIR) y, según autores, diabetes mellitus; y b) Menores o secundarios: HDLc (<40mg/dl), sexo masculino (MIR), historia familiar de enfermedad coronaria prematura (MIR), obesidad, lipoproteína (a), post-menopausia, fibrinogenemia, homocistinemia y sedentarismo.

3.1. DISLIPEMIAS.

A. ALTO COLESTEROL TOTAL:

- Incidencia aumentada de cardiopatía isquémica con niveles de > 200 mg/dl, considerándose de alto riesgo ≥240 mg/dl. El riesgo relativo para el sexo masculino es más elevado cuanto más jóvenes son los grupos estudiados.

B. ALTO LDL-COLESTEROL:

- La principal fuente de colesterol para las placas de ateroma es el LDL-colesterol, cuyo nivel plasmático deseable en población general sin enfermedad coronaria y menos de dos factores de riesgo es <160 mg/dl. Si existe enfermedad se indicará conseguir niveles de LDL inferiores a 100 mg/dl (MIR).
- Los niveles de colesterol sérico total y de LDL-colesterol están influidos por:
 - DIETA. Los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos insaturados y el propio colesterol ingerido son los que condicionan la colesterolemia: a) los saturados aumentan el colesterol total, b) los poliinsaturados disminuye colesterol total y c) los monoinsaturados (fundamentalmente ácido oleico) disminuyen el colesterol total y aumentan el HDL-colesterol (dos efectos beneficiosos). Ciertas fibras (pectinas) también disminuyen el colesterol total.
 - OBESIDAD, TABAQUISMO Y ALCOHOL. Aumentan el colesterol total.
 - HERENCIA, EDAD Y SEXO

C. BAJO HDL-COLESTEROL:

- Factor de riesgo independiente del colesterol total. Según algunos estudios extensos, es un factor de riesgo más potente que los niveles altos de colesterol total o LDL. El HDL-colesterol debe constituir el 20-30% del colesterol total, y suponen riesgo significativo independiente niveles inferiores a 40 mg/dl (2 MIR).
- El nivel sérico de HDL-colesterol está influido por:
 - DIETA, OBESIDAD Y TRIGLICÉRIDOS. Los niveles de HDL varían inversamente con los niveles de triglicéridos y obesidad (MIR).
 - TABACO, ALCOHOL Y EJERCICIO FÍSICO. El ejercicio físico regular (MIR) y el consumo diario de cantidades moderadas de alcohol (MIR) aumentan el HDL-c y conllevan una disminución del riesgo de cardiopatía isquémica. El tabaco disminuye el HDL-c (MIR).
 - HORMONAS SEXUALES. Los estrógenos tienden a aumentarlos y los andrógenos a disminuirlos (MIR), de modo que las mujeres presentan concentraciones de HDL-colesterol más favorables que los hombres.
 - FÁRMACOS. Las tiazidas y los β-bloqueantes pueden elevar los triglicéridos y deprimir el HDL colesterol, por lo que en pacientes hipertensos con HDL<40 mg/dl se deben considerar los posibles efectos adversos de estos antihipertensivos antes de seleccionarlos para un tratamiento de larga duración. Esta restricción, no obstante, no es aplicable a aquellos supervivientes de infarto agudo de miocardio que tengan indicación de tratamiento con β-bloqueantes, ya que está bien establecida su eficacia en la reducción de la mortalidad post-infarto (MIR).

D. ÍNDICE ATEROGÉNICO:

- Colesterol total/HDLc en plasma. Mejor predictor del riesgo de cardiopatía isquémica que cualquier lipoproteína plasmática aisladamente.

E. ALTA TRIGLICERIDEMIA:

- Los niveles de triglicéridos no deben superar los 200 mg/dl. La hipertrigliceridemia se asocia a aterosclerosis prematura en algunos desórdenes específicos del metabolismo de los lípidos (MIR). Sus niveles dependen fundamentalmente de las calorías totales y del alcohol (MIR).

F. AGREGACIÓN Y DIETA:

- Los ácidos grasos saturados son proagregantes y los poliinsaturados son antiagregantes.

3.2. PREVENCIÓN DE DISLIPEMIAS.

- En la prevención de la enfermedad coronaria es efectiva la determinación de la presión arterial, del colesterol total, el interrogatorio sobre el tabaquismo y sobre hábitos dietéticos, pero no la práctica del ECG (MIR).

A. PREVENCIÓN PRIMARIA.**- DIETÉTICA:**

- La medida más eficiente para disminuir la incidencia de ataques cardíacos de origen isquémico en la población general es la educación sanitaria (MIR). Se recomienda reducir el colesterol total (<300 mg/d MIR), la ingesta de sal (máximo 5 gr./día (MIR), el consumo de alcohol, controlar la obesidad (MIR) y promover el consumo de fibras (3 MIR). Sólo un 20-30% del valor energético debe proceder de las grasas y no más del 10% de los ácidos grasos saturados (MIR).

- FARMACOLÓGICA:

- Las **estatinas** (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) se indican para el control de niveles elevados de LDL- colesterol, disminuyendo así la incidencia de anginas y ACV. También reducen la mortalidad en pacientes con enfermedad establecida, incluyendo supervivientes de infarto agudo de miocardio (ej. simvastatina).

B. PREVENCIÓN SECUNDARIA.

- Estudiar sistemáticamente los niveles séricos de colesterol en todos los adultos. Ante una dislipemia la primera medida a tomar es la de recomendar medidas higiénico-dietéticas y el abandono de factores de riesgo de aterosclerosis, realizando un control posterior (2 MIR). Si en un control posterior, continúan las alteraciones, se puede plantear ya un tratamiento farmacológico adecuado (estatinas...) (MIR).

C. TABAQUISMO.

- Factor de riesgo modificable más poderoso para la cardiopatía coronaria y la enfermedad vascular periférica. Las medidas de **prevención primaria** son la única alternativa eficaz.

D. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA).

- Se habla de hipertensión en la población adulta (>18 años) cuando la media de **dos o más** determinaciones en dos visitas **sucesivas** es PAD \geq 90 y/o PAS \geq 140 (MIR). Como factor de riesgo, tiene una importancia muy superior en las enfermedades cerebrovasculares (ACV) respecto a la cardiopatía coronaria, y en ellas se han dejado notar mayormente los beneficios de las medidas de intervención terapéutica (MIR).

- El tratamiento inicial con un diurético o un b-bloqueante ha sido la estrategia más usual, ya que estos dos agentes son los únicos que han probado reducir la mortalidad (MIR).

- Son **factores de riesgo** de HTA:

a. Edad, raza y sexo:

Las mujeres mayores negras son las más afectadas.

b. Dieta (consumo de sal):

La respuesta a la sal en la dieta es de tipo individual (MIR): hay hipertensos sal-sensibles y sal-resistentes. Globalmente influye sobre la prevalencia de HTA. Se recomienda <5g/d de sal al día (MIR). Los suplementos de potasio (MIR) en la dieta son probablemente útiles en hipertensos leves sin tratamiento farmacológico (ojo si toma IECA).

c. Ejercicio:

El aumento de la actividad física es una medida de prevención primaria eficaz (MIR) y facilita un mejor control en los que la padecen.

d. Otros:

Obesidad, intolerancia a la glucosa, alcohol en grandes cantidades, factores genéticos y psicosociales (empleo, tamaño familiar, hacinamiento). El tabaquismo no es un factor de riesgo para el desarrollo de HTA (MIR), pero a) los HTA que fuman tienen mayor riesgo de desarrollar HTA maliga y b) la eficacia de algunos antihipertensivos (propranolol) se puede ver afectada.

E. DIABETES MELLITUS E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.

- Mayor incidencia de infarto de miocardio (más importante en las mujeres a edad más joven). Supone un mayor riesgo para el ACV **isquémico**, pero no para el accidente vascular hemorrágico (más relacionado con HTA). **Síndrome X:** a) DM tipo II (resistencia a la insulina) asociado frecuentemente a obesidad central, b) TAG, c) HDL-c y d) HTA.

F. OBESIDAD.

- 20% de peso teórico ideal según sexo y edad. Su efecto como factor de riesgo independiente es confuso. La obesidad produce resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia compensadora (MIR).

G. ANTECEDENTES FAMILIARES.

- La existencia de antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (inicio antes de los 55 años en familiares de primer grado) se considera alto factor de riesgo.

H. SEDENTARISMO.

- El **ejercicio físico** aumenta los niveles de HDL-colesterol y disminuye la probabilidad de desarrollar HTA.

I. LIPOPROTEÍNA (A):

- Su aumento aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica (facilita la interacción entre lípidos séricos y hemostasia) (MIR).

J. CONSUMO DE ALCOHOL.

- Los bebedores excesivos (por encima de 75 gr de etanol/día) tienen mayor riesgo de cardiopatía coronaria. Los índices más favorables se encuentran entre los bebedores ligeros y moderados (menos de 35 gr de etanol/día).

K. OTROS FACTORES.

- Anticonceptivos orales (primera causa de HTA endocrina), hiperfibrinogenemia, hiperhomocistinemia, hipertrofia ventricular izquierda, vasculitis (enfermedad de Kawasaki), proteína C reactiva elevada, autoinmunidad...

1. Introducción

Al igual que las enfermedades cardiovasculares, el cáncer adquiere su mayor relevancia en los países desarrollados más que en los países en vías de desarrollo. En España, el cáncer supone la **segunda causa de muerte** (la primera son las enfermedades cardiovasculares) y primera de años potenciales de vida perdidos (APVP).

En España la **importancia de la mortalidad** por cáncer valorada en años potenciales de vida perdidos (APVP) varía según sexo, siendo en varones el cáncer de pulmón y en mujeres el cáncer de mama.



El cáncer de pulmón es la primera causa de años potenciales de vida perdidos en varones.

El cáncer más incidente (casos nuevos) en la población general (hombres y mujeres) es el de próstata. En hombres, también el de próstata. En mujeres, el de mama.

El cáncer con mayor mortalidad en conjunto (hombres y mujeres) es el de pulmón. También en hombres aisladamente y en mujeres aisladamente.

Los **tumores infantiles** los más frecuentes son las leucemias, seguidos a distancia por los tumores primarios del sistema nervioso.

El cáncer, en muchas ocasiones, es una enfermedad consuntiva que va debilitando al paciente hasta que sobreviene el fallecimiento. En esta situación se hace muy importante ofrecer en los cuidados **garantías de continuidad a él y a sus familiares** (MIR).

MIR 00 Familia (6690): Después de **informar de su situación a un enfermo de cáncer incurable**, es **inexcusable**:

1. **Ofrecer garantías de continuidad en los cuidados a él y a sus familiares.***
2. Llamar por teléfono a los familiares para que estén preparados cuando el paciente llegue a casa.
3. Pautarle durante los primeros días algún psicofármaco para atenuar el impacto recibido.
4. Sugerirle que inmediatamente "arregle los papeles".
5. Ponerle en contacto con un psiquiatra.

Cuando un enfermo nos pregunta cuánto tiempo le queda de vida, procuraremos **ser ambiguos en la respuesta y hablar de "expectativas limitadas" en vez de cifras exactas** (MIR).

MIR 00 Familia (6691): Cuando un enfermo **nos pregunta que cuánto tiempo le queda de vida**, procuraremos:

1. Ser lo más exactos posibles, de acuerdo con la bibliografía existente hasta el momento.
2. Aunque lo sepamos a ciencia cierta, sólo se lo diremos al familiar de referencia, nunca al enfermo.

3. Decirle una cifra menor de la que esperamos para que se lleve una agradable sorpresa al comprobar Que vive más tiempo del esperado.
4. **Ser ambiguos en la respuesta y hablar de "expectativas limitadas" en vez de cifras exactas.***
5. Le diremos que eso forma parte inviolable del secreto profesional.

1. 1. Sistemas de información en salud pública

Constituye un **sistema ordenado de datos**, organizados para suministrar información adecuada a fin de dar apoyo a la actuación en salud pública. Sin embargo, **la utilización de los sistemas de información debe hacerse con cautela dado que es frecuente que estén sometidos a sesgos** (MIR) (ej: RN vivo es aquel con figura humana que vive más de 24 horas, defunciones ordinarias, pero en el Registro Civil se registran también las muertes de fetos de más de 180 días, criaturas abortivas).

Las fuentes de estos datos pueden ser:

- a) **Individualizados: conjunto mínimo básico de datos (CMBD) (MIR)**, registro de cáncer, registro de defunciones...
- b) **No individualizados: encuestas de salud (herramientas de la medición del nivel de salud y de utilización de los servicios sanitarios de una comunidad) (MIR).**

El censo es un **recuento de la población residente y de sus características** en un territorio y momento determinados. Se realizan cada 10 años; en España los años acabados en 1.

El **padrón** es, con algunas limitaciones, **público** (MIR), y es parecido a un registro municipal de población. Se realizaba en España cada 5 años (los años acabados en 1 y 6) (MIR), actualmente se hace cada año.

Padrón

Público

cada Poco (anual)

MIR 00 Familia (6687): Con respecto a los **Sistemas de Información en Salud Pública** es **FALSO** que:

1. **Los registros hospitalarios de cáncer permiten conocer la incidencia, la población atendida de un hospital y el nivel de efectividad de su tratamiento en términos de supervivencia.***
2. **El CMBD (conjunto mínimo básico de datos) es una fuente de datos individuales sobre la salud de las personas generado por las actuaciones administrativas de los servicios sanitarios.**
3. **Las encuestas de salud son herramientas de la medición del nivel de salud y de utilización de los servicios sanitarios de una comunidad.**
4. **En España se realiza el padrón habitualmente aquellos años que terminan en 1 y en 6 y su acceso, con algunas limitaciones, es público.**
5. **La utilización de los sistemas de información debe hacerse con cautela dado que es frecuente que estén sometidos a sesgos.**

2. Factores de riesgo

La **prevención primaria**, como se comentó anteriormente, consiste en **actuar sobre el periodo prepatogénico, impidiendo el desarrollo inicial del proceso.**

Aplicado al cáncer, este objetivo conlleva **dos necesidades fundamentales**:

- a) la investigación y conocimiento de los factores que determinan el inicio y desarrollo de una neoplasia, y
- b) la actuación sobre ellos mediante las correspondientes medidas de protección y promoción de la salud.

Respecto al primer término, el cáncer debe ser considerado bajo un modelo de **multicausalidad y multiplicidad de efecto** (la actuación preventiva sobre un factor de riesgo determinado probablemente producirá beneficios sobre más de un tipo de neoplasia).

El cáncer es resultado de la interrelación entre dos conjuntos de factores: los endógenos, determinados por la dotación genética, y los exógenos, mediados por la exposición ambiental.

2.1. Edad y cáncer

La incidencia de cáncer está muy relacionada con la edad. Menos del 1% de los tumores se diagnostican antes de los 15 años. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad. En la edad infantil el cáncer más frecuente es la leucemia, seguido de los tumores del sistema nervioso central y de los linfomas.

2.2. Factores genéticos

El papel esencial que diversas alteraciones genéticas desempeñan en la oncogénesis se pone de manifiesto a través de una serie de fenómenos conocidos:

- Antecedentes familiares como factor de riesgo para el desarrollo de varias neoplasias (especialmente en el cáncer de mama y colorrectal).
- Agrupamientos familiares con elevada probabilidad de neoplasias determinadas (Poliposis colónica familiar, Sd Lynch).
- Asociación entre determinados cánceres y ciertas anomalías cromosómicas o defectos en los mecanismos reparadores del ADN (Sd. Bloom (MIR), anemia de Fanconi (MIR), xeroderma pigmentoso (MIR), ataxia telangiectasia (MIR), Sd Lynch (MIR)).

En general, se acepta que los factores inductores (iniciadores) o promotores (aceleradores) de un proceso neoplásico deben actuar sobre los segmentos del ADN encargados del crecimiento y ciclo celular, es decir, sobre los oncogenes y genes supresores, a base de mutaciones, translocaciones (MIR) activaciones inadecuadas u otras alteraciones.

El gen más frecuentemente alterado en neoplasias humanas es P53 (MIR). La base genética molecular de la mayoría de síndromes de cáncer familiar es una mutación en línea germinal de un alelo de un gen supresor de tumores, e inactivación somática del segundo alelo (MIR).

MIR 03 (7730): ¿Cuál es el gen diana más frecuentemente alterado en neoplasias humanas?:

- p53 (TP53).*
- p16 (INK4a).
- Retinoblastoma.
- K-Ras.
- c-MYC.

MIR 03 (7745): ¿Cuál es la base genética molecular de la mayoría de síndromes de cáncer familiar?:

- Mutación dominante en línea germinal de un proto-oncogen.
- Mutación no dominante en línea germinal de un proto-oncogen y mutación dominante somática del segundo alelo.
- Mutación en línea germinal de un alelo de un gen supresor de tumores e inactivación somática del segundo alelo.*
- Mutación en línea germinal de los dos alelos de un gen supresor de tumores.
- Herencia de tipo poligénica.

Los cánceres de mama, colorrectal y melanoma maligno son ejemplos de neoplasias en las que son factor de riesgo los antecedentes familiares, especialmente las dos primeras.

A. CÁNCER DE COLON:

El 25% de pacientes diagnosticados de cáncer de colon tienen antecedentes familiares.

Caso particular son los síndromes de poliposis colónica (pólipos adenomatosos), donde casi todos los pacientes desarrollarán cáncer de colon antes de los 40 años: a) poliposis colónica familiar (AD, la más frecuente), b) síndrome de Gardner (AD, tumores de tejidos blandos y osteomas) y c) síndrome de Turcot (AR, tumores del SNC).

Además de estos síndromes, se han descrito agrupamientos familiares de cáncer de colon en el contexto de neoplasias primarias múltiples (ej síndrome de Lynch I y II).

B. CÁNCER DE MAMA:

Aumento del riesgo (doble o triple) si se tiene un familiar de primer grado afecto. Y aumenta aún más el riesgo si: a) 2 ó más familiares afectados, b) si ha sido bilateral, y c) si se ha presentado antes de la menopausia (en las familiares).



Existe un aumento de riesgo doble o triple de desarrollar cáncer de mama en mujeres que tienen un familiar de primer grado afecto.

C. MELANOMA MALIGNO:

Factores de riesgo más importantes: lesiones precursoras (nevos displásicos y ciertos nevos congénitos) y una historia familiar de esta neoplasia.

D. RETINOBLASTOMA:

De herencia AD (lesión en cromosoma 13). La afectación es frecuentemente bilateral, y estos pacientes son también susceptibles de desarrollar osteosarcomas y pinealoblastomas (no obstante en el 95% son esporádicos, en 5% con antecedentes familiares).

E. SÍNDROMES ENDOCRINOS (MEN I Y MEN II):

En el caso de MEN II se realiza screening en sujetos de riesgo:

1º Estudio genético en células de sangre periférica (test genético para la detección del protooncogén c-ret) (2MIR)

2º test de provocación de calcitonina (si se eleva la calcitonina tras administración de pentagastrina/calcio, sugiere carcinoma medular de tiroides).

Si cualquiera de estos dos test es positivo se recomienda tiroidectomía profiláctica en los sujetos confirmados antes de los 5 años de edad. Recuerda: se opera antes el feocromocitoma (MEN II: feocromocitoma + ca medular de tiroides + hiperparatiroidismo).

2.3. Factores ambientales

A. TABACO:

El tabaquismo cumple los criterios epidemiológicos de causalidad para los cánceres de pulmón (7MIR), laringe (4MIR), cavidad bucal (3MIR), esófago (2MIR), páncreas (MIR) y vejiga urinaria (MIR). Cáncer de laringe es un ejemplo de neoplasia sin patrón de agregación familiar (MIR).



El tabaco es responsable del 35% de los tumores en varones y 10-15% en mujeres. [La relación tabaco-cáncer sigue un modelo lineal sin umbral]



©Curso Intensivo MIR Asturias 2009

El puro tiene la misma capacidad de dar cáncer de boca y cavidad oral que los cigarrillos. Menos probabilidad de pulmón

B. DIETA:

- a. Grasas: aumentan riesgo de ca de mama, colon, próstata y endometrio.
- b. Nitratos y nitritos, ahumados, salazones: aumentan riesgo de cáncer de estómago.
- c. Fibras y vitaminas A, C y E: protectoras de ca de estómago y colorrectal.
- d. Aflatoxinas de Aspergillus flavus (que contaminen alimentos): aumentan riesgo de hepatocarcinoma.

C. ALCOHOL:

Se le atribuye un 3% de la mortalidad por neoplasias malignas, en fuerte dependencia del tabaquismo. Los alcohólicos tienen una incidencia de cáncer diez veces superior a la de la población general. Las localizaciones más importantes son cabeza y cuello, esófago, cardias, hígado, páncreas y mama.

D. LUZ SOLAR:

Es el principal factor de riesgo (80%) para los cánceres de piel. Se atribuye efecto nocivo a la fracción UVB, por su capacidad para causar lesiones en el ADN.

Los carcinomas epidermoide y basocelular (no melanocíticos) son inducidos por exposición acumulativa. Las quemaduras solares durante la infancia y adolescencia se asocian a melanoma en la edad adulta. El cáncer de piel es raro en grupos raciales con pigmentación cutánea intensa. Afecta principalmente a sujetos de piel clara, y más aún a trabajadores al aire libre.

Sol en Niños – Melanoma
(sin comentarios...)

E. RADIACIONES IONIZANTES:

Los tejidos más radiosensibles son mama, tiroides y médula ósea.

F. FACTORES YATROGÉNICOS:

- a) Dietilestilbestrol (estrógeno sintético que se utilizó para disminuir la incidencia de aborto en embarazadas) con adenocarcinomas de vagina y ovario en las niñas expuestas in útero (carcinogénesis transplacentaria) (4MIR).

Hábitos tóxicos	
Tabaco (8MIR)	Cavidad oral, laringe, esófago, pulmón, vejiga, otros...
Alcohol etílico (5MIR)	Cabeza y cuello, esófago, cardias, hígado, páncreas, mama.
Exposición medioambiental	
Luz solar (MIR)	Piel, no melanoma y melanoma.
Radiaciones ionizantes	Mama, tiroides, médula ósea.
Tóxicos industriales	
Aminas aromáticas	Vejiga.
Arsénico (MIR)	Pulmón; piel.
Asbesto (2MIR)	Pulmón, pleura, peritoneo.
Benceno	Leucemia mielocítica aguda.
Cromo (MIR)	Pulmón.
Gas mostaza	Pulmón; cabeza y cuello (senos paranasales).
Niquel (MIR)	Pulmón, senos paranasales.
Fenacetina	Pelvis renal y vejiga.
Hidrocarburos policíclicos (MIR)	Pulmón; piel (especialmente epidermoide de escroto).
Cloruro de vinilo (MIR)	Angeosarcoma de hígado.

- b) Estrógenos (tratamiento sustitutivo en la menopausia): aumenta riesgo de cáncer de cérvix en mujeres VPH+, de mama y de endometrio (2MIR) (se evita utilizando simultáneamente progestágenos y disminuyendo las dosis de estrógenos). Los anticonceptivos orales son factor de riesgo para la producción de tumores benignos hepáticos (hamartoma, adenoma (MIR)), y protegen frente a patología benigna de mama, cáncer de ovario y endometrio (siempre que lleven progestágenos). Otros efectos secundarios: cardiopatía isquémica, colostasis, TEP... (MIR)

MIR 03 (7671): En relación con el Tratamiento Hormonal sustitutivo combinado con estrógenos y gestágenos de forma prolongada, las siguientes afirmaciones son ciertas, **EXCEPTO** una. Señale ésta:

1. Disminuye la descalcificación propia de la menopausia.
2. Mejora el trofismo vaginal.
3. Aumenta el riesgo de Cáncer de Mama.
4. Aumenta el riesgo de Cáncer de Endometrio.*
5. Disminuye los síntomas del climaterio.

- c) Agentes antineoplásicos (agentes alquilantes, mostazas nitrogenadas) e inmunosupresores (azatioprina y prednisona): diversos tumores (leucemias).

Quimioterápicos e inmunosupresores	
Agentes alquilantes (3MIR)	Leucemia mielocítica aguda; vejiga.
Azatioprina, ciclosporina, corticosteroides	Linfoma no-Hodgkin.
Agentes de acción hormonal	
Andrógenos	Próstata.
Estrógenos (2MIR)	Endometrio, hígado, mama, cérvix.
Dietilestilbestrol (4MIR)	Adenocarcinoma de células claras de vagina.
G. MICROORGANISMOS:	
a) <u>Virus Epstein-Barr</u> : linfoma Burkitt, linfoma Hodgkin y linfoma del SNC. Carcinoma de cavum. Leucoplasia oral vellosa.	
b) <u>Virus herpes simple II y papilomavirus</u> : ca cervix.	
c) <u>Herpesvirus 8</u> : sarcoma de Kaposi.	
d) <u>VHB y C</u> : ca hepatocelular (<u>hepatoma</u>) (MIR).	
Agentes infecciosos	
Virus Epstein-Barr (8MIR)	Linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, linfoma no Hodgkin en adultos jóvenes.
Virus papiloma (5MIR)	Lesiones displásicas y cáncer de cérvix.
Virus herpes simple tipo II	Cérvix.
Herpesvirus tipo 8 (HHV-8) (2MIR)	Sarcoma de Kaposi.
Virus hepatitis B y C (7MIR)	Carcinoma hepatocelular.
VIH	Linfoma no-Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas.
Virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1)	Leucemia de células T/ linfoma.
Helicobacter pylori (4MIR)	Estómago, adenocarcinoma y linfoma MALT.
Chlonorquis sinensis (MIR)	Colangiocarcinoma.
Schistosoma haematobium (MIR)	Vejiga.

MIR 94 (3606): Entre los factores de riesgo para desarrollar un carcinoma hepatocelular se encuentran todos los siguientes **MENOS**:

1. Cirrosis hepática alcohólica.
2. Ingesta de aflatoxina.
3. Infección crónica por el virus de la hepatitis B.
4. Hemocromatosis.
5. Cirrosis biliar primaria.*

- e) **VIH:** linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi.
- a) **Virus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-1):** leucemia-linfoma de células T.
- b) **Schistosoma haematobium:** ca escamoso de vejiga.
- c) **Helicobacter pylori:** adenoca y linfoma MALT gástrico.

H. FACTORES REPRODUCTIVOS:

- a) **Nuliparidad:** mayor riesgo de cáncer de endometrio, mama y ovario
- b) **Multiparidad y promiscuidad:** mayor riesgo de cáncer de cérvix.

2.4. Quimiopreención del cáncer

La quimiopreención del cáncer es un **nuevo concepto**. Se trata de la utilización de agentes farmacológicos con la finalidad de **prevenir** (o a veces **revertir**) los procesos de carcinogénesis, antes de que se originen neoplasias malignas invasivas.

La quimiopreención del cáncer **aún no dispone** de indicaciones ni protocolos para su utilización en la práctica clínica, pero existen actualmente **importantes ensayos clínicos** en curso para establecer su pertinencia.

3. Principales neoplasias

Según la última edición del Harrison, el cáncer más incidente (casos nuevos) en la población general (hombres y mujeres) es el de próstata. En hombres aisladamente, también el de próstata. En mujeres, el de mama.

El cáncer con mayor mortalidad en conjunto (hombres y mujeres) es el de pulmón. Lo mismo en hombres aisladamente y en mujeres aisladamente.

3.1. Cáncer de pulmón

Principal causa de muerte por cáncer en el mundo.

Cáncer con mayor mortalidad en todos los grupos (hombres; mujeres; hombres + mujeres) en EEUU, en España el cáncer con > mortalidad en mujeres es el de mama.

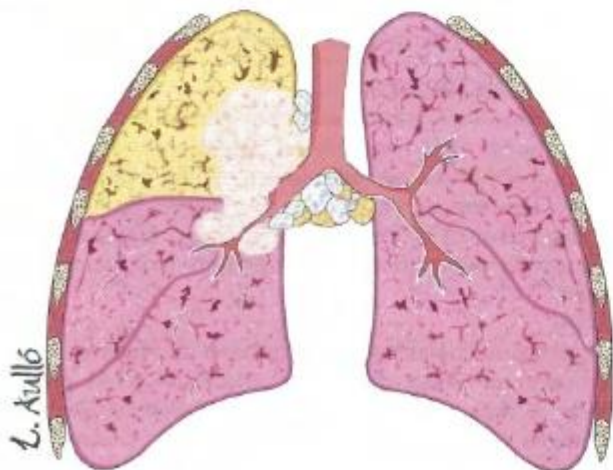
Máxima incidencia entre los 55 y 65 años de edad. La incidencia global está en aumento, de modo que la mortalidad por cáncer de pulmón se ha venido duplicando cada 15 años. La lucha antitabaco, comenzada hace 10-20 años, ha producido un aplanamiento en la incidencia de muerte por cáncer de pulmón en varones, mientras que sigue aumentando en mujeres.

A. FACTORES DE RIESGO:

La mayor parte de los cánceres de pulmón están en relación con el tabaquismo (fracción atribuible en expuestos de 90%), existiendo una relación dosis-respuesta y relación inversa con edad de inicio. El riesgo **disminuye al dejar de fumar**, aunque nunca regresa al nivel de un no fumador.

B. RECOMENDACIONES:

La radiografía de tórax y la citología de esputo no se demuestran eficaces ni rentables para programas de detección precoz (MIR). De todas formas, si se detecta un cáncer de pulmón a una persona asintomática probablemente el curso clínico será más prolongado que el que tienen los pacientes diagnosticados por presentar síntomas (MIR).

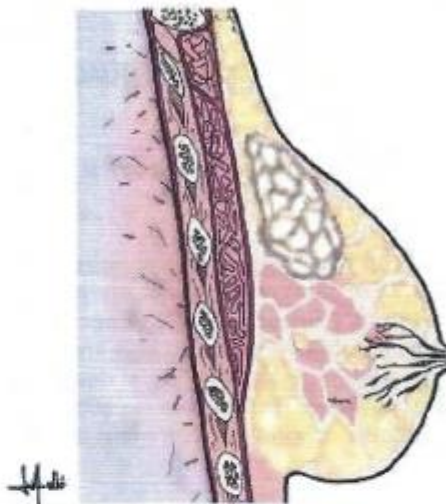


La radiografía de tórax y la citología de esputo no se demuestran eficaces ni rentables para programas de detección precoz.

El único procedimiento preventivo que se ha demostrado eficaz es **dejar de fumar (MIR)**, y evitar el inicio del hábito en la población.

3.2. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el **tumor femenino más frecuente**, y una de las neoplasias con mayores **posibilidades de tratamiento**. Es además uno de las pocas neoplasias en las que actualmente se acepta como **"concluyente"** que las técnicas de detección precoz aplicadas sobre grandes masas de población disminuye la mortalidad de una forma apreciable (3MIR).



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Las técnicas de detección precoz sobre población general disminuyen la mortalidad.

A. FACTORES DE RIESGO:

Diversos factores de riesgo permiten identificar grupos de mujeres de alto riesgo, a fin de establecer sobre ellos una **vigilancia especial**, o incluso realizar mastectomía profiláctica. No obstante, debe tenerse en cuenta que **no se ha establecido que esta actitud disminuya la mortalidad por cáncer de mama en estos grupos de alto riesgo**, y que el 70 a 80 % aparecen en mujeres sin factores de riesgo identificables.

a. EDAD:

Su incidencia **aumenta con la edad (MIR)**. El mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama aparece tras los 50 años de edad, y el riesgo máximo lo presentan las pacientes con edad superior a 75 años.

b. ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES:

Especialmente las familiares de primer grado (2-3x riesgo) (MIR). Se ha observado un riesgo incluso mayor cuando: a) se afectan **dos o más familiares**, b) la paciente afecta es **premenopáusica**, o c) su afectación es **bilateral**. Los antecedentes personales de la enfermedad son también un factor de riesgo.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Los antecedentes familiares aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

c. FACTORES GENÉTICOS:

Se han observado factores genéticos en más del 50% de los cánceres de mama hereditarios (BRCA1 y 2). Este tipo familiar suele diagnosticarse a edad más temprana y es con más frecuencia bilateral.

MIR 03 (7677): ¿Cuál es el gen más frecuentemente implicado en el síndrome de cáncer de mama hereditario?:

1. K-RAS.
2. HER-2 ó ERBB2.
3. ATM.
4. BRCA1.*
5. APC.

d. ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS (SITUACIONES DE AUMENTO DE ESTRÓGENOS):

- *menarquia precoz* (MIR)
- *menopausia tardía* (3 veces menor riesgo si menopausia precoz)
- *nuliparidad*
- *edad avanzada al tener el primer embarazo* (doble por encima de los 24 años y cuádruple por encima de los 30 años). Es incluso más importante que el número total de embarazos y se ha observado que, si el primer embarazo se presenta por encima de los 30 años, el riesgo supera al de las mujeres nulíparas. También se ha sugerido que el embarazo en edades tempranas (<20 años) tiene carácter protector (MIR).

e. ESTRÓGENOS (MIR):

Actualmente cuestionados.

f. NIVEL SOCIOECONÓMICO:

Nivel socioeconómico alto (MIR) y domicilio urbano.

g. DIETA Y ALCOHOL:

Existe correlación ecológica importante contenido en grasas de la dieta y la incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, los distintos estudios epidemiológicos realizados no han podido demostrar asociación entre la ingesta de grasa en la dieta y la incidencia de cáncer de mama.

La ingestión moderada de alcohol se asocia con un incremento en el riesgo (actualmente en discusión). [El tabaco no es factor de riesgo]

h. OTROS:

Mastopatía fibroquistica con atipias, irradiación, ginecomastia en Sd Klinefelter.

B. SCREENING (PREVENCIÓN 2^ªAB):

Aunque más del 80% de los cánceres de mama son diagnosticados tras la aparición de una tumoración detectada por la propia paciente, se ha demostrado que la mamografía anual o bianual entre 50 y 69 años de edad disminuye la mortalidad por la enfermedad en mujeres asintomáticas entre un 20 a 30% (MIR).

No se ha demostrado que el autoexamen mamario disminuya la mortalidad por cáncer de mama (2MIR).



© Curso Integrado de Medicina Preventiva 2008

Se ha demostrado que la mamografía periódica entre 50 y 69 años de edad disminuye la mortalidad por la enfermedad en mujeres asintomáticas entre un 20 a 30%.

De los tres posibles métodos de cribado (autoexamen mamario, examen clínico de la mama y mamografía), sólo se recomienda la mamografía, cuya sensibilidad es de un 75-88% (aumenta con la edad, al igual que el cáncer de mama) y especificidad de 83-98.5%.

Se establecen las siguientes recomendaciones:

- 50-69 años: examen anual o bianual mediante mamografía y exploración física (2MIR).
- 40-49 años y >70 años: no existen suficientes evidencias para recomendar o desaconsejar lo mismo, salvo quizás a aquellas de alto riesgo (se deja la indicación a elección de la paciente debidamente informada). Es razonable extender la recomendación a mujeres que a finales de la cuarentena sean posmenopáusicas.
- ≤39 años: no se debe realizar mamografía, en general.

3.3. Cáncer de próstata

Es el cáncer con mayor incidencia en varones, según Harrison. No hay evidencia suficiente para hacer recomendación a favor o en contra de la realización de programas de screening en hombres asintomáticos mediante el tacto rectal, el PSA o la ecografía transrectal (MIR), especialmente si la expectativa de vida es inferior a los 10 años. En caso de realizarla se recomienda tacto rectal y marcadores séricos (PSA) (no hay evidencia para recomendar un intervalo de tiempo).

Se dispone de tres pruebas de screening fundamentalmente:

a. TACTO RECTAL:

Es la prueba más adecuada para el despistaje del cáncer prostático en población general en cualquier estadio excepto el A (MIR) (tumor demostrable mediante biopsia o necropsia, pero no palpable). [El carcinoma comienza más frecuentemente en las superficies posteriores de los lóbulos laterales, que son las más asequibles al tacto rectal]

b. ANTÍGENO ESPECÍFICO PROSTÁTICO (PSA):

Su elevación es la prueba más sensible para la detección precoz del tumor y para el seguimiento tras el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, como prueba de screening sistemático ofrece una sensibilidad y especificidad insuficientes.

c. ECOGRAFÍA PROSTÁTICA TRANSRECTAL:

Muy sensible en su detección, pero no ofrece especificidad suficiente para utilizarla como prueba de detección selectiva. Se recomienda como exploración complementaria si el tacto rectal o la determinación de PSA son positivos.



PSA

El antígeno específico prostático es muy sensible para la detección precoz de tumor, para el seguimiento y tratamiento, pero ofrece escasa especificidad

3.4. Cáncer de colon y recto

A. FACTORES DE RIESGO:

La enfermedad suele manifestarse por encima de los 50 años de edad, siendo más frecuente en poblaciones urbanas y de nivel socioeconómico elevado (como el de mama y el de próstata). Los emigrantes tienden a adquirir los índices de incidencia existentes en los países de acogida. Estas neoplasias se encuentran entre las más relacionadas con factores ambientales.

a. DIETA:

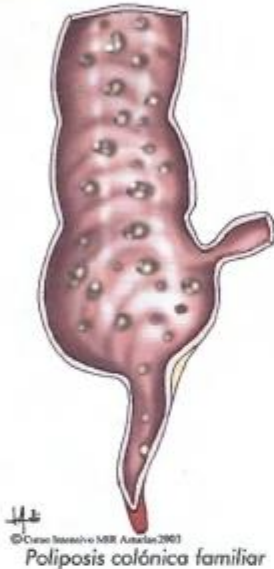
Las grasas animales y el bajo consumo de fibras en la dieta aumentan el riesgo de cáncer colorrectal (y de próstata, mama y endometrio). Compuestos multivitamínicos, especialmente folato, parece ser efectivo en la prevención de cáncer colorrectal. No obstante, no se ha podido identificar ningún tipo de alimento concreto que por sí mismo tenga propiedades causales o protectoras lo suficientemente com-

probadas como para justificar recomendaciones específicas sobre cambios en los hábitos dietéticos. La aspirina disminuye los pólipos y parece también reducir el cáncer de colon.

b. HERENCIA (MIR):

Un 25% de los pacientes con cáncer colorrectal tienen antecedentes familiares de la enfermedad.

* **POLIPOSIS COLÓNICAS ADENOMATOSAS:** a) *poliposis colónica familiar* (AD, en la que es más frecuente la aparición de un cáncer de colon (MIR), deleción del brazo largo del cromosoma 5), b) *síndrome de Gardner* (AD, tumores de tejidos blandos y *osteomas*) y c) *síndrome de Turcot* (AR, tumores del *SNC*). En estas entidades aparecen miles de pólipos adenomatosos en todo el intestino grueso, en el seno de alguno de los cuales se desarrollará un cáncer de colon antes de los 40 años. Los pólipos raramente aparecen antes de la pubertad por lo que se indica colectomía total profiláctica (antes de los 30 años).



Se han descrito también agrupamientos familiares de neoplasias primarias de colon sin poliposis, en síndromes en que se asocia ca colorrectal y ca endometrial en mujeres (sd Lynch II).

c. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (2MIR):

Especialmente la *colitis ulcerosa*. Son factores de malignización de la colitis ulcerosa: *inicio de la enfermedad en edad juvenil* (MIR), *forma clínica continua* (MIR), *afectación de todo el colon* (MIR), *10 años de evolución de la enfermedad* (2MIR) (pero no la presencia de *pseudopólipos* en la endoscopia).

d. PÓLIPOS ADENOMATOSOS:

La mayoría de cánceres colorrectales parecen derivar de este tipo de pólipos (MIR), más frecuentemente de tipo histológico *velloso* y *>2cms*.

La detección de un pólipo de este tipo implica la revisión endoscópica o radiológica de la totalidad del intestino grueso, ya que existen lesiones sincrónicas en 1/3 de los casos.

e. OTROS:

- a) *Ureterosigmoidostomía* (por *extrofia congénita de vejiga*) (MIR), *endocarditis por Streptococcus bovis* (MIR), *tabaquismo de más de 35 años* (MIR).
- b) *Sd Lynch* (cáncer de colon hereditario SIN poliposis asociada): son AD, y se describen dos tipos I (sólo digestivos) y II (+ginecológicos...).
- c) En general parece que la fibra, las verduras y frutas, el calcio, el ácido fólico, el uso de *AINE* (MIR) la terapia hormonal sustitutiva y la actividad física son protectores.

MIR 02 (7454): Todas estas situaciones **EXCEPTO** una, **aumentan la probabilidad de detectar un cáncer colorrectal**, señálela:

1. *Enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución.*
2. *Endocarditis por Streptococcus bovis.*
3. *Tabaquismo de más de 35 años de duración.*
4. *Ureterosigmoidostomía hace 20 años para corregir una malformación vesical.*
5. Ingesta crónica de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos.*

B. SCREENING (PREVENCIÓN 2^{ARIA}):

Puede ser prudente ofrecer el screening a personas de 50 o más años de edad sin antecedentes o a partir de los 40 años en los que tienen antecedentes familiares, mediante sangre oculta en heces, sigmoidoscopia (cada 3-10 años) o ambos (3MIR).

Las pruebas de diagnóstico precoz son:

- a) **Test de sangre oculta en heces.** *Método más recomendado en población asintomática (MIR), pero tiene muchos falsos positivos y negativos (S=26-92% y E=90-99). Sin embargo, "la mortalidad por cáncer colorectal disminuye el 33% respecto al grupo control, en un periodo de seguimiento de 13 años".*
- b) **Tacto rectal.** *Menos del 10% de los cánceres colorrectales pueden ser palpados.*
- c) **Rectosigmoidoscopia.** *disminución de la proporción de cánceres que nacen en el recto, en favor de los que se sitúan en zonas más proximales del colon. En EE.UU se ha venido recomendando la realización de rectosigmoidoscopia cada 3-5 años a partir de los 50 años de edad (MIR). En grupos de alto riesgo (poliposis, Sd Lynch, colitis ulcerosa) el seguimiento forma parte de la rutina diagnóstica (de complicaciones).*



Puede ser prudente ofrecer el screening a personas de 50 o más años de edad o a partir de los 40 años si existen antecedentes de cáncer colorrectal en la familia

3.5. Cáncer de vejiga urinaria

Se consideran factores de riesgo:

- La exposición a *anilinas* (colorantes) y *aminas aromáticas*,
- Las *infecciones urinarias repetidas*,
- La infección por el parásito *Schistosoma haematobium*,
- La *ingesta crónica de fenacetinas*, y
- El *hábito tabáquico*.
- La *extrofia vesical para adenocarcinoma*

El síntoma pronóstico fundamental del cáncer de vejiga urinaria es la profundidad de la invasión. Otros dos factores de mal pronóstico son la positividad de la proteína P53 en el tumor y la presencia de dilatación en las vías urinarias en el momento del diagnóstico.

3.6. Cáncer de cérvix, endometrio y ovario

Actualmente es más frecuente el carcinoma de endometrio (2º ginecológico tras el de mama) que el de cérvix.

A. FACTORES DE RIESGO:

a. CA ENDOMETRIO:

- a) *Obesidad, diabetes e hipertensión*
 - b) *Estrógenos altos: tratamientos estrogénicos sin progestágenos (2MIR) (los estrógenos asociados a progestágenos disminuyen el riesgo), esterilidad e infertilidad, menopausia tardía, menarquia precoz, nuliparidad, tamoxifeno, sd ovario poliquístico.*
 - c) *Nivel socioeconómico alto*
- b. CA CERVIX:**
- a) *Inicio temprano de relaciones sexuales y promiscuidad*
 - b) *Multiparidad, anovulatorios*
 - c) *Bajo nivel socioeconómico*
 - d) *Tabaco*

e) **HPV 16-18 (4MIR)** (los anovulatorios y la gestación favorecen la persistencia y progresión de la infección).



© Casa Encuentro SBB, Asturias 2003

Para el cáncer de cérvix la infección por HPV 16-18 es un factor de riesgo reconocido

MIR 06 (8456): El **carcinoma escamoso de cérvix** uterino ocupa el 5º lugar de los cánceres que afectan a la mujer. Se ha demostrado que **su origen está íntimamente ligado a:**

1. **Infección por virus del papiloma humano (HVP).***
2. El consumo de tabaco.
3. Utilización de tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia.
4. Infecciones vaginales repetidas por *Cándida Albicans*.*
5. Infección por herpes virus tipo II.

c. **ADENOCA VAGINA:**

a) **Dietilestilbestrol:** produce adenocarcinomas de vagina y ovario en las niñas expuestas in útero (4MIR).

d. **CA OVARIO:**

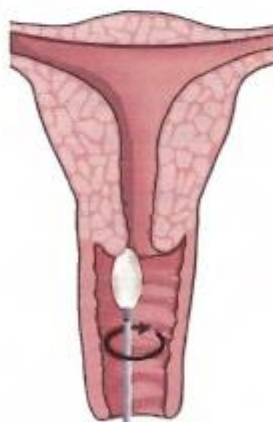
- a) Historia familiar
- b) Nuliparidad
- c) Medio urbano y nivel socioeconómico alto
- d) **Protegen:** anovulatorios, embarazo y lactancia.

B. **RECOMENDACIONES:**

a. **CA CERVIX:**

La vacunación a niñas antes del inicio de las relaciones sexuales con vacuna bivalente (tipos 16, 18) o tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18) ha demostrado prevenir la infección, cáncer de cérvix, lesiones preneoplásicas cervicales (CIN) y de vagina causadas por los tipos incluidos en la vacuna (2MIR).

La citología con tinción de Papanicolaou se ha demostrado eficaz en disminuir la mortalidad por cáncer de cérvix en un 20-60% (2MIR).



© Casa Encuentro SBB, Asturias 2003

En el screening del carcinoma de cérvix se utiliza la tinción de Papanicolaou sobre citología del cuello uterino

Se recomienda:

- Citología inicial a todas las mujeres con cérvix que hayan sido o sean sexualmente activas o mayores de 18 años (MIR) y en mujeres con factores de riesgo (enf venérea, promiscuidad, anovulatorios, embarazos múltiples).
- Si la primera citología es normal, se recomienda repetirla al año y, si persiste normal, continuar con una periodicidad de 3-5 años. En mujeres promiscuas se puede recomendar la prueba de forma anual.
- Por encima de los 60 años y habiendo presentado dos frotis negativos, se considera en general innecesario proseguir los exámenes periódicos (MIR).

b. **CA ENDOMETRIO:**

La citología de Papanicolaou solamente detecta el 40% de los casos y actualmente no se dispone de resultados para evaluar los beneficios de las biopsias y curetaje en pacientes asintomáticas (MIR).

La presentación de hemorragia después de la menopausia, obliga a descartar la existencia de un cáncer de endometrio mediante legrado con biopsia endometrial (3MIR).



La citología de Papanicolaou no es un buen método de screening en la detección precoz del cáncer endometrial

MIR 10 (9465): Qué prueba diagnóstica se recomienda para el cribado anual del cáncer de endometrio en las mujeres postmenopáusicas asintomáticas?

1. **Ninguna.***
2. Citología endometrial.
3. Ecografía transvaginal.
4. Biopsia endometrial por aspiración.
5. Determinación en plasma del marcador tumoral CA 12.5.

c. **CA OVARIO:**

La palpación de anexos, la ecografía transvaginal y las determinaciones de Ca-125 sérico han sido considerados como posibles métodos para la detección precoz, pero ninguno de ellos se ha mostrado eficiente. Sólo podrían ser beneficiosos pertenecientes a familias con síndromes genéticos de cáncer de ovario.

En...	Son factores de riesgo...
Enfermedades cardiovasculares	Tabaco, hipercolesterolemia e hipertensión
Cáncer	Tabaco
Cáncer de piel	Luz solar
Cáncer de endometrio, mama y ovario	Radiaciones ionizantes, dietilestilbestrol, nuliparidad
Lesiones displásicas y ca de cérvix	Papilomavirus
Cáncer de cérvix	Multiparidad y promiscuidad Herpes virus tipo 2
Cáncer de endometrio	Obesidad, diabetes, tratamientos estrogénicos (solos), ciclos anovulatorios crónicos
Cáncer de mama	Consumo moderado de alcohol Mastopatía fibroquística atípica
Linfoma de Burkitt	
Carcinoma nasofaríngeo	Virus de Epstein-Barr
Linfoma no Hodgkin	
Linfoma SNC	
Carcinoma hepatocelular	Virus de la hepatitis B y C
Colangiocarcinoma	Clonorchis sinensis
Cáncer vejiga	Schistosoma Haematobium
Cáncer de colon y recto	Poliposis familiar, enfermedad inflamatoria intestinal, pólipos adenomatosos, dieta rica en grasas y dieta pobre en residuos
Cáncer de próstata	Dieta rica en grasas
Cáncer de pulmón	Tabaquismo (HC aromáticos, aminas. Nitrosaminas:



Más frecuente ...	en...
Enfermedades cardiovasculares	Varones 35-65 años
Cáncer de mama	> 50 años, antecedentes familiares (sobre todo si premenopáusica o bilateral), menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad y edad avanzada del primer embarazo.
Cáncer de colon y recto	> 50 años, medio urbano, nivel socio-cultural alto, antecedentes familiares.
Cáncer de pulmón	55-65 años
Tabaquismo	Escolares. Hombres 25-34 años. Mujeres 16-24 años.

3.7. Cáncer de piel

El screening no se recomienda a la población general, aunque puede recomendarse a aquellas personas de riesgo especial (historia familiar o personal de cáncer de piel, nevos displásicos o ciertos nevos congénitos o exposición solar elevada).

3.8. Otras neoplasias

Según Piédrola:

- Se recomienda cribado para el cáncer de mama, cérvix, y colon en mayores de 50 años con antecedentes.
- No se recomienda cribado en vejiga, ovario, páncreas, y testículo.
- No hay consenso (sobre si recomendar cribado o no) para pulmón o próstata.

MIR 01 (7171): De acuerdo con "la medicina basada en la evidencia", por encima de los 65 años los programas de "screening" preventivo de tumores sólo están recomendados para:

1. Pulmón, próstata y colon.
2. Próstata, colon y mama.*
3. Colon, mama y cérvix.
4. Mama, cérvix y pulmón.
5. Cérvix, pulmón y próstata.

En...	Es útil en el diagnóstico precoz...
Cáncer de colon y recto	Screening en > 50 años con factores de riesgo. Controvertido en asintomáticos
Cáncer de mama	Mamografía y exploración anual o bianual en mujeres ≥ 50 años
Cáncer de pulmón	NADA
Cáncer de cérvix	Citología Papanicolau cada 3 años si 2 citologías anuales previas son negativas
Cáncer de estómago y esófago	Japón: Rx de doble contraste





RESUMEN DE CÁNCER

El cáncer supone la SEGUNDA causa de muerte (Tras las enfermedades cardiovasculares) y primera de años potenciales de vida perdidos. En el cáncer, como enfermedad consuntiva, es muy importante ofrecer garantías de continuidad en los cuidados al paciente y a sus familiares (MIR). Cuando un enfermo nos pregunta cuánto tiempo le queda de vida, procuraremos ser ambiguos en la respuesta y hablar de "expectativas limitadas" en vez de cifras exactas (MIR).

1. FACTORES DE RIESGO

1.1. FACTORES GENÉTICOS

Se encuentra una importante base genética en los siguientes cánceres: cáncer de mama, cáncer de colon, melanoma maligno, retinoblastoma, síndromes endocrinos. El cáncer de laringe es un ejemplo de neoplasia SIN patrón de agregación familiar (MIR).

1.2. FACTORES AMBIENTALES

- **Tabaco** (cánceres de pulmón, laringe, cavidad bucal, esófago, vejiga urinaria) y **alcohol** (cánceres de cabeza y cuello, esófago, cardiaca, hígado, páncreas, mama).
- **Dieta**: a) grasas (ca de mama, colon, próstata y endometrio); b) nitratos y nitritos, ahumados, salazones (ca de estómago); c) fibras y vitaminas A, C y E (protectoras de ca de estómago y colorectal).
- **Luz solar** (principal factor de riesgo para los cánceres de piel) y **radiaciones ionizantes** (mama, tiroides y médula ósea).
- **Fármacos**: a) dietilestilbestrol (adenocarcinomas de vagina y ovario en las niñas expuestas in útero 3MIR); b) estrógenos (cáncer de cérvix, de mama y de endometrio (2MIR), adenoma hepático (MIR)); c) agentes antineoplásicos e inmunosupresores (leucemias).
- **Microorganismos**: a) VEB (linfoma Burkitt, linfoma Hodgkin, linfoma del SNC, carcinoma de cavum); b) Herpes simple II y papilomavirus (ca cervix); c) herpesvirus 8 (sarcoma de Kaposi); d) VHB y C (hepatoma) (MIR); e) VIH (linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi); f) HTLV-1 (leucemia-linfoma de células T); g) Schistosoma haematobium (ca escamoso de vejiga); h) Helicobacter pylori (adenocarcinoma gástrico).
- Factores **reproductivos**: a) nuliparidad (endometrio, mama y ovario); b) multiparidad y promiscuidad (cérvix).

2. PRINCIPALES NEOPLASIAS

2.1. CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tumor femenino más frecuente. Es además una de las pocas neoplasias en las que actualmente se acepta como "concluyente" que las técnicas de detección precoz aplicadas sobre grandes masas de población, disminuyen la mortalidad de una forma apreciable (MIR). El 70-80 % aparecen en mujeres sin factores de riesgo identificables.

A. FACTORES DE RIESGO:

- **Edad**: aumenta con la edad (MIR) (especialmente a partir de los 50 años, máximo >75)
- **Antecedentes familiares**: especialmente las familiares de primer grado (2-3x riesgo respecto a la población general) (MIR). Se ha observado un riesgo incluso mayor cuando: a) se afectan dos o más familiares, b) la familiar afecta es premenopáusica, o c) su afectación es bilateral.
- **Factores genéticos**: presentes en más del 50% de los cánceres de mama hereditarios (BRCA1 y 2). Este tipo familiar suele diagnosticarse a edad más temprana y es con más frecuencia bilateral.
- **Antecedentes ginecológicos**: *menarquia precoz* (MIR), menopausia tardía, nuliparidad y edad avanzada al tener el primer embarazo (más importante que el número total de embarazos, si primer embarazo > 30 años, el riesgo supera al de nulíparas). El embarazo en edades tempranas (<20 años) tiene carácter protector (MIR).
- **Estrógenos** (actualmente cuestionados).
- **Nivel socioeconómico alto** (MIR) y **domicilio urbano**.
- **Dieta y alcohol**: correlación ecológica con aumento de grasas de la dieta. Sin embargo, no han podido demostrar asociación entre la ingesta de grasa en la dieta y la incidencia de cáncer de mama. La ingestión moderada de alcohol se asocia con un incremento en el riesgo (actualmente en discusión). [El tabaco no es factor de riesgo]
- Otros: mastopatía fibroquística con atipias, irradiación, ginecomastia en Sd Klinefelter.

B. SCREENING (PREVENCIÓN ^{2ARIA}):

- Aunque más del 80% de los cánceres de mama son diagnosticados tras la aparición de una tumoración detectada por la propia paciente, se ha demostrado que la mamografía periódica entre 50 y 69 años de edad disminuye la mortalidad por la enfermedad en mujeres asintomáticas entre un 20 a 30% (MIR). No se ha demostrado que el autoexamen mamario disminuya la mortalidad por cáncer de mama (2MIR).
- Se establecen las siguientes **recomendaciones**:
 - 50-69 años: examen anual o bianual mediante mamografía y exploración física (2MIR).
 - 40-49 y >70 años: existe controversia y se deja la indicación a elección de la paciente debidamente informada.
 - < 35 años: no se debe realizar mamografía, en general.
 - Es razonable recomendar mamografía periódica a mujeres de alto riesgo a partir de los 35 años (aún no se ha demostrado el valor de esta medida).

2.2. CÁNCER DE CÉRVIX, ENDOMETRIO Y OVARIO

A. FACTORES DE RIESGO:

- **CÁNCER ENDOMETRIO**: Obesidad, diabetes e hipertensión. Estrógenos altos: tratamientos estrogénicos sin progestágenos (2MIR) (los estrógenos asociados a progestágenos disminuyen el riesgo), esterilidad e infertilidad, menopausia tardía, menarquia precoz, nuliparidad, tamoxifeno, sd ovario poliquístico. Nivel socioeconómico alto.
- **CÁNCER CERVIX**: Inicio temprano de relaciones sexuales y promiscuidad. Multiparidad, anovulatorios. Bajo nivel socioeconómico. Tabaco. HPV 16-18 (MIR).
- **ADENOCARCINOMA DE VAGINA**: Dietilestilbestrol produce adenocarcinomas de vagina y ovario en las niñas expuestas in útero (3MIR).
- **CÁNCER OVARIO**: Historia familiar. Nuliparidad. Medio urbano y nivel socioeconómico alto. Protegen: anovulatorios, embarazo y lactancia.



B. RECOMENDACIONES:

a. CA CERVIX:

- La citología con tinción de Papanicolaou se ha demostrado eficaz en disminuir la mortalidad por cáncer de cervix en un 20-60% (2MIR). Se recomienda:
 - Citología inicial a todas las mujeres con cervix que hayan sido o sean sexualmente activas o mayores de 18 años (MIR) y en mujeres con factores de riesgo.
 - Si la primera citología es normal, se recomienda repetirla al año y, si persiste normal, continuar con una periodicidad de 3-5 años.
 - Por encima de los 60 años y habiendo presentado dos frotis negativos, se considera en general innecesario proseguir los exámenes periódicos (MIR).

b. CA ENDOMETRIO:

- La presentación de hemorragia después de la menopausia, obliga a descartar la existencia de un cáncer de endometrio mediante legrado con biopsia endometrial (MIR).

2.3. CÁNCER DE PRÓSTATA

- Cáncer de mayor incidencia en la población general.
- No hay evidencia suficiente para hacer recomendación a favor o en contra de la realización de programas de screening en hombres asintomáticos mediante el tacto rectal, el PSA o la ecografía transrectal (MIR), especialmente si la expectativa de vida es inferior a los 10 años.
 - Tacto rectal: es la prueba más adecuada para el despistaje del cáncer prostático en población general en cualquier estadio excepto el A (MIR).
 - Antígeno específico prostático (PSA): Su elevación es la prueba más sensible para la detección precoz del tumor y para el seguimiento tras el diagnóstico y tratamiento.
 - Ecografía prostática transrectal: Se recomienda como exploración complementaria si el tacto rectal o la determinación de PSA son positivos.

2.4. CÁNCER DE COLON Y RECTO

A. FACTORES DE RIESGO:

- Dieta: Grasas animales y el bajo consumo de fibras con la dieta. No obstante, no se ha podido identificar ningún tipo de alimento concreto que por sí mismo tenga propiedades causales o protectoras.
- Herencia: Un 25% de los pacientes con cáncer colorrectal tienen antecedentes familiares de la enfermedad (MIR). Poliposis colónicas adenomatosas: a) poliposis colónica familiar (en la que es más frecuente la aparición de un cáncer de colon (MIR), b) síndrome de Gardner y c) síndrome de Turcot.
- Pólipos adenomatosos: La mayoría de cánceres colorrectales parecen derivar de este tipo de pólipos (MIR) (sobre todo: vellosos y >2cms).
- Enfermedad inflamatoria intestinal: Especialmente la colitis ulcerosa (MIR) con: inicio de la enfermedad en edad juvenil (MIR), forma clínica continua (MIR), afectación de todo el colon (MIR), larga evolución de la enfermedad (2MIR) (pero no la presencia de pseudopólipos en la endoscopia (MIR)).
- Otros: Ureterosigmoidostomía (por extrofia congénita de vejiga) (MIR), bacteriemia por S. Bovis (MIR), Sd Lynch (cáncer de colon hereditario SIN poliposis asociada), tabaquismo (MIR).
- La ingesta crónica de AINE no es un factor de riesgo (MIR).

B. SCREENING (PREVENCIÓN ^{2ABRA}):

- No hay evidencia suficiente a favor o en contra. Puede ser prudente ofrecer el screening a personas de 50 o más años de edad en los que se recogen factores de riesgo mediante sangre oculta en heces, sigmoidoscopia (cada 3-10 años) o ambos.
- Las pruebas de diagnóstico precoz son:
 - Test de sangre oculta en heces. Método más recomendado en población asintomática (MIR).
 - Tacto rectal. Menos del 10% de los cánceres colorrectales pueden ser palpados.
 - Rectosigmoidoscopia. Disminución de la proporción de cánceres que nacen en el recto, en favor de los que se sitúan en zonas más proximales del colon. En EE.UU. se ha venido recomendando la realización de rectosigmoidoscopia cada 3-5 años a partir de los 50 años de edad (MIR).

2.5. CÁNCER DE PULMÓN

- Principal causa de muerte por cáncer en el mundo. La mayor parte de los cánceres de pulmón están en relación con el tabaquismo (riesgo atribuible 90%), existiendo una relación dosis-respuesta y relación inversa con edad de inicio. El riesgo disminuye al dejar de fumar, aunque nunca regresa al nivel de un no fumador.
- La radiografía de tórax y la citología de esputo no se demuestran eficaces ni rentables para programas de detección precoz (MIR). El único procedimiento preventivo que se ha demostrado eficaz es dejar de fumar (MIR), y evitar el inicio del hábito en la población. De todas formas, si se detecta un cáncer de pulmón a una persona asintomática probablemente el curso clínico será más prolongado que el que tienen los pacientes diagnosticados por presentar síntomas (MIR).

2.6. CÁNCER DE PIEL

- El screening no se recomienda a la población general, aunque puede ofrecerse a aquellas personas de riesgo especial.

2.7. OTRAS NEOPLASIAS

- No existe suficiente evidencia para recomendar screening en cáncer de boca, páncreas, tiroides, vejiga, testículo, ovario.

1. EPOC

1.1. Importancia

El EPOC constituye un importante problema en los países desarrollados dado su elevado coste directo sobre los servicios de salud y su coste indirecto en forma de pérdida de productividad.

Su prevalencia es mayor en varones de 45-65 años, con un 14% de hombres adultos y un 8% de mujeres en países occidentales.

La obstrucción de pequeñas vías aéreas (flujos mesoespiratorios 25-75%) es el efecto más temprano que resulta demostrable en fumadores jóvenes. Este estadio es reversible si se abandona el tabaquismo. En estadios posteriores ya no se recuperarán los valores de VEMS de normalidad, pero su descenso (por la evolución de la propia enfermedad) será más lento tras el abandono tabáquico, aunque no lo eliminará. Es decir, partiendo del nivel de VEMS ya perdido, la curva de pérdida fisiológica asociada a la edad seguirá una pendiente parecida a la de los no fumadores.

En casos de EPOC, si existe además hiperreactividad bronquial, la progresión será más rápida.

1.2. Factores etiológicos y agravantes

A. TABACO:

Causa más frecuente de EPOC, que se correlaciona tanto con bronquitis crónica (tipo B) como con enfisema pulmonar (tipo A). Hasta el 90% de los casos de EPOC son atribuibles al tabaquismo, pero solamente un 15% de los fumadores desarrollarán EPOC, lo que implica susceptibilidad individual.

Si a un enfermo de EPOC se le recomienda dejar de fumar, se está haciendo prevención terciaria (MIR).



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

El tabaco es la causa más frecuente de EPOC, tanto con bronquitis crónica como con enfisema pulmonar. Hasta el 90% de los casos de EPOC son atribuibles al tabaquismo, pero solamente un 15% de los fumadores desarrollarán EPOC.

B. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA:

La morbimortalidad del EPOC es más alta en zonas urbanas densamente industrializadas, de forma que los periodos de alta contaminación atmosférica se relacionan con episodios de agudización clínica de estos pacientes. El dióxido de azufre (SO₂) y partículas en suspensión se han identificado como importantes agentes responsables.

C. EXPOSICIÓN OCUPACIONAL:

Gases tóxicos o polvos inorgánicos u orgánicos.

D. INFECCIONES RESPIRATORIAS:

Relacionadas tanto con la etiología como con la progresión del EPOC. Son la causa más frecuente de descompensación en el EPOC, siendo más frecuentes las infecciones víricas (rinovirus).

La causa más frecuente de...	Es...
EPOC	Tabaquismo
Insuficiencia respiratoria crónica, hipercapnia crónica, neumotórax espontáneo	EPOC
Muerte en EPOC	Insuf. respiratoria
Descompensación en EPOC	Infec. bacterianas

E. ALTERACIONES GENÉTICAS:

Una alteración genética específica es el déficit de α_1 -antitripsina, que desarrollan un tipo de EPOC caracterizado por enfisema panacinar, fundamentalmente de lóbulos inferiores (a diferencia del tabáquico: centrolobulillar y lóbulos superiores). Otros: fibrosis quística, síndrome del cilio inmóvil y alteraciones del tejido conectivo.

El α_1 -antitripsina es un inhibidor de proteasas producida en el hígado que actúa como mecanismo de defensa frente a las elastasas de los neutrófilos. Si no se produce, por una alteración genética, estas proteasas pueden entre otras cosas ocasionar enfisema pulmonar (además de cirrosis hepática). Su defecto tiene una herencia codominante (cromosoma 14):

- Los homocigóticos (ZZ) para alelos alterados del gen de la α_1 -antitripsina tienen niveles séricos casi nulos de α_1 -antitripsina, y desarrollan en edades tempranas (3^o-4^o décadas de la vida) un enfisema panacinar grave (predominio en bases pulmonares).
- Los heterocigóticos (MZ) tienen niveles séricos intermedios (5 a 14% de la población general), desarrollando un enfisema menos grave y a edades más tardías (>60 años).
- Existe un alelo S, en cuyos homocigotos SS, se produce únicamente un ligero aumento de riesgo de desarrollar enfisema.

2. Asma

2.1. Epidemiología

Incremento de la prevalencia del asma en nuestro medio, más pronunciado en edad infantil y juvenil. Prevalencia: 4% de la población general, 10% en niños.

2 picos: infante-juvenil (el más frecuente: 50%) y antes de los 40 años (1/3 de los casos). Sexo: 2:1 de varones respecto de mujeres en la infancia, en el adulto se iguala.

2.2. Factores desencadenantes

Infecciones respiratorias (el más frecuente desencadenante de un ataque asmático; especialmente víricas), alérgenos (ácaros, polen), fármacos (aspirina, betabloqueantes), ejercicio, estrés emocional, estímulos ocupacionales, hongos (histoplasma), agentes colorantes y preservantes de alimentos y bebidas, reflujo gastroesofágico, reposo nocturno (más obstrucción).

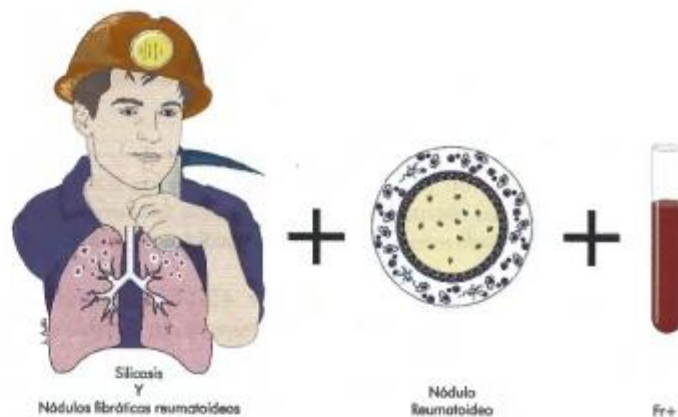
2.3. Clasificación

ASMA EXTRÍNSECO (ALÉRGICO)	ASMA INTRÍNSECO (IDIOSINCRÁSICO)
<u>Inicio en infancia</u> , antecedentes familiares	<u>Inicio en adulto</u>
<u>Alérgeno conocido</u> (broncoprovocación +)	Sin factor externo desencadenante
Pruebas cutáneas +, Ig E elevada, eosinofilia	Pruebas cutáneas -
Manifestaciones alérgicas (rinitis, eczema, urticaria)	Ig E normal, eosinofilia
<u>Buen pronóstico</u>	Peor pronóstico



© Curso Intensivo MIR Asturias

El asma extrínseco o alérgico se inicia más frecuentemente a edad infantil.



Síndrome de Caplan.

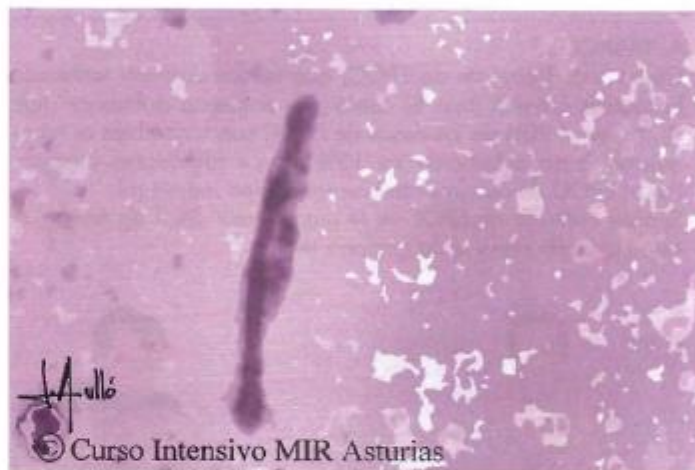
3.2. Neumoconiosis del carbón

Hasta el 12% de los mineros del carbón en general y el 50% de los de antracita con más de 20 años trabajados, desarrollan neumoconiosis.

3.3. Exposición a asbesto

A. EPIDEMIOLOGÍA:

Exposición a fibras de amianto o asbesto.



© Curso Intensivo MIR Asturias

El riesgo de exposición afecta a los trabajadores de la industria de obtención de asbesto (minería y trituración) y a los implicados en diversos procesos industriales en los que se emplean sus derivados (aislantes térmicos, plásticos, cementos, uralita, azulejos, frenos y embragues, construcción y demolición de edificios). La exposición de amas de casa al limpiar prendas de trabajo puede producir enfermedad.

B. PATOLOGÍA:

- **Fibrosis intersticial difusa (asbestosis) (MIR)** de predominio en bases pulmonares. Requiere latencia continuada de 15-40 años.
- **Cáncer de pulmón (MIR)** (muy aumentado si se suma tabaco): 40% de pacientes con asbestosis muere por cáncer de pulmón.
- **Mesotelioma pleural y peritoneal (MIR)**. Latencia de 30-35 años tras primera exposición (no necesariamente continuada). No influye el tabaco.
- **Placas fibrosas pleurales (MIR)**: normalmente en pleura parietal y bilaterales.
- Otros: **hipertensión pulmonar (MIR)**, derrame pleural benigno, paquipleuritis difusa.

3.4. Beriliosis

Exposición al berilio (fabricación de aleaciones metálicas, cerámica y electrónica). Produce alteración intersticial crónica granulomatosa muy parecida anatomopatológicamente a la sarcoidosis (granulomas no caseificantes, linfocitos aumentados en lavado broncoalveolar, hipersensibilidad crónica mediada por T₄) a partir de 2 a 15 años de exposición.

3. Enfermedades respiratorias ocupacionales

El daño potencial de los distintos agentes de exposición laboral sobre el pulmón depende de:

A. NIVEL DE EXPOSICIÓN:

Determinado por el grado y tiempo de exposición.

B. SOLUBILIDAD DE LOS GASES:

Condiciona el nivel del tracto respiratorio en el que son absorbidos.

C. TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS:

- $\geq 10 \mu\text{m}$: no pasan de vías aéreas superiores.
- $2.5-10 \mu\text{m}$: se depositan en árbol traqueobronquial proximal.
- $0.1-2.5 \mu\text{m}$: se depositan en bronquiolos terminales y alveolos.
- $< 0.1 \mu\text{m}$: permanecen en suspensión en el aire. Pueden depositarse al azar en la mucosa respiratoria o ser exhaladas de nuevo.

D. OTROS:

Composición química, propiedades mecánicas o antigenicidad.

3.1. Silicosis

A. EPIDEMIOLOGÍA:

Exposición al sílice (cuarzo, SiO₂): minería (especialmente de antracita), trabajadores que utilizan chorros de arena, industria de cerámica.... Efecto dosis-dependiente y tras una latencia de 15-20 años (2 años para trabajadores con chorros de arena). Produce nódulos silicóticos (granuloma fibroso concéntrico alrededor de arterias), con abundantes microcristales visibles al microscopio de luz polarizada.

Evoluciona más frecuentemente a fibrosis masiva progresiva o neumoconiosis complicada (nódulos $> 1 \text{ cm}$ en Rx tórax: campos superiores generalmente) que la antracosis. Son típicas las adenopatías calcificadas en cáscara de huevo y pueden existir cavidades.

B. COMPLICACIONES:

- **Neumotórax**.
- **Silicotuberculosis**: La silicosis favorece la infección tuberculosa y ante un Mantoux + en silicóticos, está indicada la quimioprofilaxis secundaria con isoniacida (6 meses).
- **Sd Caplan**: silicosis, factor reumatoide positivo y nódulos reumatoideos en Rx tórax.

3.5. Polvos orgánicos

La inhalación de partículas orgánicas en el medio laboral puede producir neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca, mediada por hipersensibilidad celular (IV) e inmunocomplejos (III).

Ej: pulmón del granjero (hipersensibilidad a las esporas de bacterias termófilas similares a hongos), bagazososis (esporas en caña de azúcar), suberososis (esporas en corcho), pulmón del cuidador de aves (proteínas de excrementos de aves: paloma, cotorra...), bisinosis (trabajadores del algodón).



©Curso Intensivo MIR Asturias

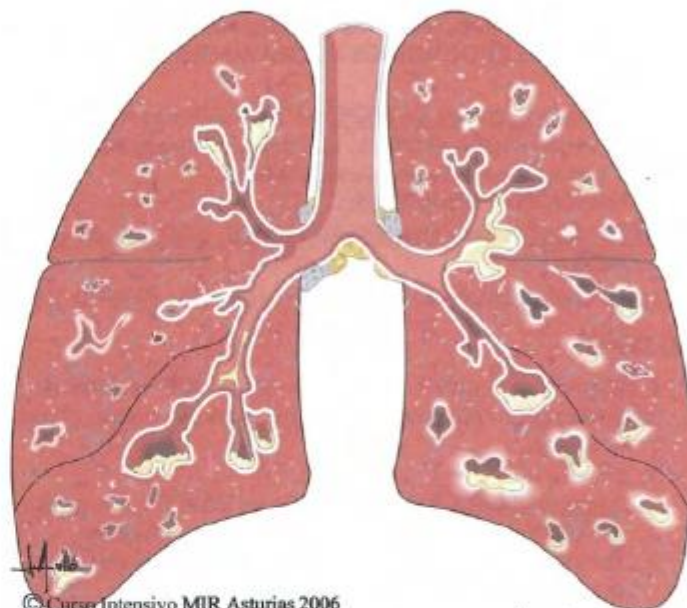
El pulmón del granjero es un ejemplo de enfermedad producida por polvos orgánicos

4.3. Historia natural

Las manifestaciones clínicas comienzan habitualmente en la infancia (4% en edad adulta).

A pesar de los avances en el tratamiento de las complicaciones de la fibrosis quística, la longevidad media de estos pacientes es de 28 años. [El 34% de los pacientes alcanzan la edad adulta, y cerca de un 10% sobreviven los 30 años]

La muerte de estos pacientes les sobreviene por complicaciones de sus bronquiectasias.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2006
La muerte de estos pacientes les sobreviene por complicaciones de sus bronquiectasias.

4.4. Diagnóstico

Test de doro en sudor y tipificación del ADN.

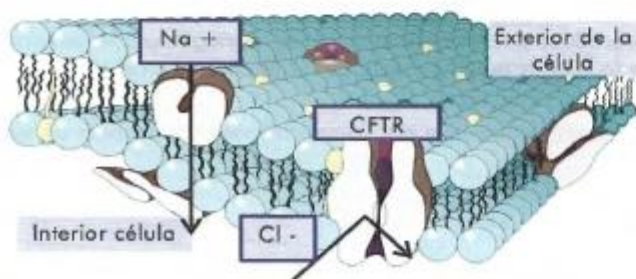
4. Fibrosis quística (Mucoviscidosis)

4.1. Epidemiología

Causa más frecuente de muerte en raza blanca por causa genética. Prevalencia de 1/3000 RN vivos. El 4% de la población general es portadora del gen.

4.2. Patogenia

Defecto genético monogénico de herencia AR: mutaciones del gen que codifica el transregulador de membrana de la fibrosis quística (canal de Cl⁻ implicado en el transporte hidroelectrolítico transepitelial) que está alojado en el cromosoma 7. Su expresión hace que diferentes secreciones se vuelvan espesas. La mutación más frecuente, un 70% de casos, es la conocida como ΔF_{508} (más de 400 diferentes).



Mucoviscidosis: defecto monogénico AR por mutación de un canal de Cl⁻ implicado en el transporte hidroelectrolítico transepitelial (transregulador de membrana de la fibrosis quística)



RESUMEN DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS

1. EPOC

- La obstrucción de pequeñas vías aéreas (flujos mesoespiratorios 25-75%) es el efecto más temprano que resulta demostrable en fumadores jóvenes, siendo este estado reversible si se abandona el tabaquismo.

En estadios posteriores ya no se recuperarán los valores de VEMS de normalidad, pero su descenso (por la evolución de la propia enfermedad) será más lento tras el abandono tabáquico. Si existe además hiperreactividad bronquial, la progresión será más rápida.

1.1. FACTORES ETIOLÓGICOS Y AGRAVANTES.

A. TABACO:

- Causa más frecuente de EPOC: el 90% de los casos de EPOC son atribuibles al tabaquismo, pero solamente un 15% de los fumadores desarrollarán EPOC, lo que implica susceptibilidad individual. Si a un enfermo de EPOC se le recomienda dejar de fumar, se está haciendo prevención terciaria (MIR).

B. ALTERACIONES GENÉTICAS:

- Déficit de $\alpha 1$ -antitripsina, fibrosis quística, síndrome del cilio inmóvil y alteraciones del tejido conectivo.

C. OTROS:

- Infecciones respiratorias (etiología y progresión del EPOC, y causa más frecuente de su descompensación).

2. ASMA

- 2 picos: infante-juvenil (el más frecuente: 50%) y antes de los 40 años (1/3 de los casos). Factores desencadenantes: infecciones respiratorias (el más frecuente; especialmente víricas), alérgenos (ácaros, polen), fármacos (aspirina, betabloqueantes), reflujo gastroesofágico...

- Se clasifica en:

- Asma extrínseco (alérgico): Inicio en infancia. Alérgeno conocido. Cursa con otras manifestaciones alérgicas, pruebas cutáneas +, Ig E elevada y eosinofilia y tiene buen pronóstico.
- Asma intrínseco (idiosincrásico): Inicio en edad adulta. No se conoce alérgeno y cursa con pruebas cutáneas -, Ig E normal, aunque tiene eosinofilia. Tiene un peor pronóstico.

3. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS OCUPACIONALES

3.1. SILICOSIS.

- Exposición al sílice (cuarzo, SiO₂): minería (especialmente de antracita), trabajadores que utilizan chorros de arena. Efecto dosis-dependiente y tras una latencia de 15-20 años (2 años para trabajadores con chorros de arena).
- Evolución más frecuentemente a fibrosis masiva progresiva que la antracosis. Se puede complicar con: neumotórax, silicotuberculosis y Sd Caplan (silicosis, factor reumatoide positivo y nódulos reumatoideos en Rx tórax).

3.2. NEUMOCONIOSIS DEL CARBÓN.

- Hasta el 12% de los mineros del carbón en general y el 50% de los de antracita.

3.3. EXPOSICIÓN A ASBESTO.

- Exposición a fibras de amianto o asbesto (minería, aislantes térmicos, plásticos, cementos, frenos y embragues, construcción y demolición de edificios). La exposición de amas de casa al limpiar prendas de trabajo puede producir enfermedad.

A. PATOLOGÍA RELACIONADA:

- Fibrosis intersticial difusa (asbestosis) (MIR) de predominio en bases pulmonares. Requiere latencia continuada de 15-40 años.
- Cáncer de pulmón (MIR) (muy aumentado si se suma tabaco).
- Mesotelioma pleural y peritoneal (MIR). Latencia de 30-35 años tras primera exposición (no necesariamente continuada). No influye el tabaco.
- Placas fibrosas pleurales (MIR): normalmente en pleura parietal y bilaterales.
- Otros: hipertensión pulmonar (MIR).

3.4. BERILIOSIS.

- Produce alteración intersticial crónica granulomatosa muy parecida anatomopatológicamente a la sarcoidosis.

3.5. POLVOS ORGÁNICOS.

- La inhalación de partículas orgánicas en el medio laboral puede producir neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca. Ej: pulmón del granjero.

4. FIBROSIS QUÍSTICA (MUCOVISCIDOSIS)

- Causa más frecuente de muerte en raza blanca por causa genética. Se produce por un defecto genético monogénico de herencia AR: mutaciones del gen que codifica el transregulador de membrana de la fibrosis quística (canal de Cl⁻ implicado en el transporte hidroelectrolítico transepitelial) que está alojado en el cromosoma 7 (la más frecuente como ΔF_{508}).
- Las manifestaciones clínicas comienzan habitualmente en la infancia. La muerte sobreviene por complicaciones pulmonares de sus bronquiectasias.

1. Epidemiología

El tabaco es el primer problema de salud pública susceptible de prevención. Evitarlo tiene potencialmente más capacidad de salvar vidas o aumentar su esperanza de vida que cualquier otra medida de salud pública.

El tabaquismo es la primera causa de muerte prevenible en números absolutos en España (MIR).

1.1. Prevalencia

- Elevada prevalencia en escolares (50% habituales o esporádicos) y jóvenes.
- En mujeres se ha producido un incremento en los últimos años, con lo que en un futuro se espera un aumento en su morbimortalidad relacionada con el tabaco.
- En la población general la prevalencia tiende a disminuir con la edad, siendo esta reducción mucho más manifiesta en las mujeres.

1.2. Mortalidad

A. MORTALIDAD GLOBAL:

La tasa global de mortalidad entre los fumadores es un 70% mayor que entre los no fumadores (MIR), es decir, la razón de mortalidad (riesgo relativo) entre fumadores y no fumadores es de 1.7 ("1+0.7"). Este riesgo se incrementa con:

1. Comienzo a edad temprana.
2. Cantidad fumada (especialmente si se inhala el humo) y duración del hábito.
3. Contenido de alquitrán y nicotina.

[El cáncer de pulmón y laringe son las únicas patologías en las que se aprecia una disminución del riesgo al fumar cigarrillos bajos en nicotina y alquitrán. Pero los beneficios son mínimos, ya que este tipo de fumadores en general fuman más e inhalan más a menudo o con mayor profundidad]

Por ello, el RR global en mujeres es discretamente más bajo: comienzan a fumar más tarde, consumen menos cig./día y tienden a fumar cigarrillos bajos en nicotina y alquitrán.

El exceso de RR alcanza su mayor valor en el grupo de edad de 45-54 años tanto para hombres como para mujeres. En los que abandonan el tabaco el exceso de riesgo de mortalidad disminuye paulatinamente hasta aproximarse al de los no fumadores al cabo de 15 años.

B. MORTALIDAD ESPECÍFICA:

El 80% del exceso de mortalidad está relacionado con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de pulmón y el EPOC. El 20% del exceso de mortalidad agrupa las otras afecciones (cáncer de laringe, cavidad bucal, esófago y vejiga urinaria, úlcera péptica y demás causas).



© Curso Interactivo M.D. Asturias

El 80% del exceso de mortalidad por tabaquismo está relacionado con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de pulmón y el EPOC.

La mayor mortalidad por enfermedades específicas se debe fundamentalmente a: cáncer de pulmón (10,8), EPOC, cáncer de laringe, cavidad bucal y estómago, y úlcera de estómago y duodeno. En cambio, el exceso específico para la cardiopatía coronaria es relativamente bajo (1,7) en comparación con los anteriores¹.

Al dejar de fumar el riesgo asociado a la cardiopatía y el cáncer de pulmón disminuyen de forma progresiva (MIR), aunque nunca llega a igualarse con la de un no fumador. La probabilidad de mortalidad en los fumadores por una enfermedad neoplásica, cardiovascular o respiratoria es del 30%.

C. FORMAS DE TABAQUISMO:

Los cigarrillos puros y la pipa tienen la misma mortalidad que los cigarrillos de causar cáncer cavidad oral, laringe y esófago (MIR). Y tienen un riesgo intermedio entre no fumadores y fumadores de causar EPOC, cardiopatía coronaria y otros cánceres.

El tabaco mascado y esnifado puede producir niveles plasmáticos de nicotina similares a los de los cigarrillos. Aumentan caries dental, leucoplaquia y cáncer de cavidad oral.

2. Sustancias tóxicas

En el humo del cigarrillo se han aislado más de 400 sustancias diferentes, entre las cuales varias de ellas son activas desde el punto de vista farmacológico, citotóxico, mutágeno y carcinógeno.

2.1. Nicotina

Alcaloide tóxico que se comporta como estimulante o depresor de los ganglios vegetativos SP y PSP en función de su dosis. A dosis iniciales estimula los ganglios: ↑peristalsis y secreciones (PSP) y ↑TA y GC (SP y médula adrenal). Sin embargo a dosis mayores puede bloquear estos ganglios, ocasionando parálisis del músculo liso intestinal y vesical y severa hipotensión.

Responsible de la adicción al tabaco (criterios DSM-IV), produce tolerancia y síndrome de abstinencia (MIR). Para valorar si un fumador tiene una dependencia importante de la nicotina debemos preguntarle cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma el primer cigarrillo (test de Fagerström) (MIR).

2.2. Monóxido de carbono

Se une irreversiblemente a la hemoglobina (Hb), con lo que:

- a) Produce carboxiHb (en no fumadores $\leq 1\%$ y en fumadores 2-15% (MIR)) reduciendo la oxihemoglobina.
- b) Desplazamiento a la izda de la curva de disociación de la Hb (MIR).
- c) Policitemia y aumento del hematocrito (MIR).

2.3. Carcinógenos

Hidrocarburos aromáticos, aminas aromáticas y nitrosaminas. Potenciados por cocarcinógenos como el catecol.

2.4. Irritantes pulmonares y ciliotoxinas

Aumentan la secreción de moco bronquial y son responsables del deterioro agudo y crónico de la función respiratoria.

3. Efectos biológicos



Se han aislado más de 400 sustancias diferentes con diferentes efectos tóxicos: farmacológico, citotóxico, mutágeno y carcinógeno.

¹ Su potencial mortalidad es inferior a otras patologías, pero al ser tan frecuente contribuye de forma importante al exceso global de mortalidad

- * En el pulmón: hipertrofia de glándulas secretoras de moco (MIR), constricción de músculo liso bronquial (MIR), ↓ movilidad ciliar (MIR), ↑ resistencias de vías aéreas (expiración) (MIR), ↑ actividad elastasa, inactivación de antiproteasas.
- * Presión arterial y peso ligeramente menores (MIR).
- * Frecuencia cardíaca ligeramente más rápida (MIR).
- * ↓ rendimiento en el ejercicio máximo.
- * Espasmo coronario y desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno en miocardio.
- * ↑ Hematocrito (MIR). ↑ Hemoglobina en fumadores de >1 cajetilla/día (MIR). ↑ Carboxihemoglobina (2-15%) (MIR)
- * ↑ coagulabilidad y ↑ agregación plaquetaria.
- * Retraso de la concepción y anticipación de la menopausia (MIR).
- * Alteración del sistema inmunitario, con ↑ macrófagos alveolares, que tienen metabolismo y función anómalos (MIR). En sangre periférica, ↑ leucocitos totales, ↑ IgE, con ↑ intraleucocitario de vitamina C.
- * ↑ uricemia y ↑ albuminemia.
- * ↓ proporción de colesterol HDL/LDL (MIR).
- * ↓ prostaciclina.
- * ↑ consumo de alcohol, café y té.

4. Patologías relacionadas

Alquitrán	EPOC, Cáncer de pulmón y laringe
Nicotina	Adicción y enfermedades cardiovasculares.
CO	Enfermedades cardiovasculares.

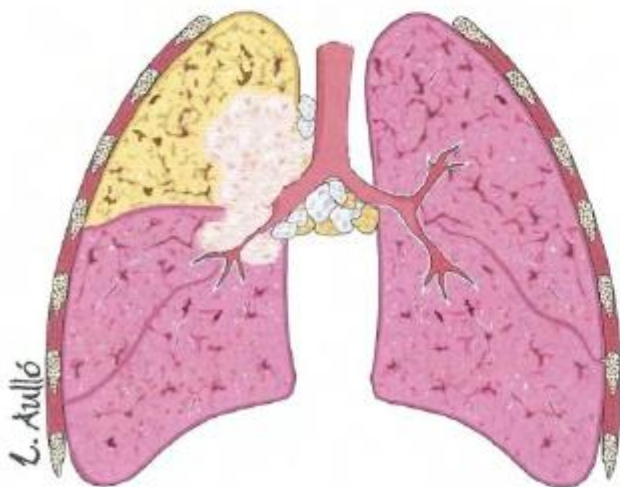
4.1. EPOC

Recordamos:

- El 90% de los casos de EPOC son atribuibles al tabaquismo (fracción etiológica atribuible).
- Sólo en el 15% de los fumadores la caída del VEMS es suficientemente rápida para que el EPOC se manifieste, generalmente hacia la sexta década de la vida.
- En fumadores adolescentes existe una obstrucción del flujo aéreo en pequeñas vías (flujos mesoespiratorios 25-75%) inicial que es reversible.

4.2. Cáncer

El tabaco es un factor causal bien establecido para los cánceres de pulmón (2MIR), laringe (MIR), boca, esófago y vejiga urinaria (4MIR), mientras que es factor contribuyente en los cánceres de riñón, páncreas y cuello uterino (2MIR), donde no cumple criterios de causalidad. No se asocia al cáncer de mama.



El tabaco es factor de riesgo para cánceres de pulmón, laringe, boca, esófago, vejiga, riñón, páncreas y cuello uterino. No se asocia al cáncer de mama.

El abandono tabáquico reduce el riesgo de cáncer en aquellos sujetos que nunca han sido diagnosticados de una neoplasia maligna, pero no disminuye el riesgo de segunda neoplasia en aquellos pacientes que ya han sido tratados de una.

Los pacientes diagnosticados y curados de un tumor relacionado con el tabaco son un potencial grupo de indicación de quimioprevención de segunda neoplasia. Un importante ensayo clínico ya concluido ha demostrado que la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) reduce la incidencia de segunda neoplasia primaria en pacientes que recibieron tratamiento local para cáncer de cabeza y cuello.

repeMIR

El tabaco está relacionado con cánceres en diferentes localizaciones: cavidad oral, laringe, esófago, pulmón, vejiga, entre otros. (3+)

MIR 00 (6932): ¿Cuál de las siguientes neoplasias se asocia en su carcinogénesis con el tabaco?:

1. Melanoma.
2. Cáncer epitelial de estómago.
3. Cáncer de vía biliar.
4. Cáncer de páncreas.*
5. Sarcoma de partes blandas.

4.3. Patología vascular

El tabaco es el más poderoso de los factores de riesgo modificables para la cardiopatía coronaria y la enfermedad vascular periférica.

A. CARDIOPATÍA CORONARIA:

En la cardiopatía coronaria el beneficio de dejar de fumar en cuanto a disminución de mortalidad, se aprecia en un año.

El tabaco, la hipertensión y la hipercolesterolemia originan aproximadamente el mismo riesgo para la cardiopatía coronaria. Pero el tabaquismo ejerce un efecto sinérgico sobre los otros dos factores de modo que, cuando están presentes conjuntamente, la mortalidad resultante es superior a la suma de las atribuibles a cada factor individual.

En las mujeres el efecto del tabaquismo sobre las enfermedades cardiovasculares parece ser menor, pero muestra sinergismo con los anovulatorios.



El tabaco tiene un efecto sinérgico con la HTA y la hipercolesterolemia, como factor de riesgo para la cardiopatía isquémica.

B. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA:

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para la tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger) (MIR) (varones jóvenes muy fumadores, raro en mujeres).

ATENCIÓN

NO ES FACTOR DE RIESGO PARA HTA (MIR), pero en los HTA que fuman:

- a. hay mayor riesgo de desarrollar HTA maligna y
- b. disminuye la eficacia de los antiHTA (propranolol)

4.4. Otras patologías

A. PULMONARES:

↑infecciones respiratorias, neumotórax espontáneo y fallecimiento por neumonía y gripe.

B. DIGESTIVAS:

Úlcera gástrica y duodenal, ↓cicatrización y ↓efecto de los antihistamínicos H₂ (MIR).

Estomatitis y periodontitis.

C. OBSTÉTRICAS:

Placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, aborto espontáneo (MIR). Se empieza también a considerar que el desarrollo físico e intelectual del hijo se puede ver afectado a medio y largo plazo.

D. NEONATALES:

Bajo peso para la edad gestacional (2MIR) (↓200 gr de media),

↑muerte neonatal y síndrome de muerte súbita del lactante.



El tabaco es factor de riesgo establecido para múltiples patologías.

E. FARMACOLÓGICAS:

Acelera el metabolismo de diversos fármacos, por inducción de sistemas microsomales hepáticos. La eliminación de teofilinas está aumentada en fumadores (debe aumentarse la dosis de teofilinas).

5. Fumador pasivo

Cuando el cigarrillo se quema espontáneamente, sin aspiración del fumador, se origina la llamada corriente secundaria. Gran parte del humo que inhala el fumador pasivo es generado por esta corriente secundaria, y sólo una pequeña parte procede del humo que exhala el fumador después de haber aspirado el cigarrillo (corriente principal).

La concentración de determinados tóxicos en la corriente secundaria es muy superior a la de la corriente principal (2-3x de nicotina y alquitrán, y 5x en monóxido de carbono). Por lo tanto, en ciertas situaciones, el fumador pasivo puede verse expuesto a la acción de cantidades superiores de componentes tóxicos y a unos efectos prácticamente reproducibles aunque en menor escala.

Los estudios epidemiológicos indican que la exposición al humo del tabaco puede producir cáncer de pulmón u otras enfermedades respiratorias en no fumadores.

6. Deshabitación tabáquica

Es una adicción y produce dependencia psíquica. El inicio suele presentarse en la infancia y adolescencia. Este hecho, junto a la acción de la nicotina y una serie de factores psicosociales, tienden a mantener el hábito.

una mayor probabilidad de éxito que los que intentan reducir paulatinamente el consumo de cigarrillos o los que se cambian a cigarrillos bajos en nicotina y alquitrán.

- Los fumadores moderados son susceptibles a medidas simples, como consejo personal y mensajes publicitarios.
- Los muy fumadores (>25 cigarrillos/día) necesitan programas de deshabitación intensivos y complejos (chicles y parches de nicotina). Estos programas suelen obtener porcentajes del 20% al 30% de abstinencia durante un año, siendo los tres primeros meses el periodo más crítico para las recaídas.

El programa más eficaz sería la prevención primaria del tabaquismo, es decir, evitar su inicio durante la infancia y la adolescencia.

Asociación significativa con...

Cáncer de pulmón	Cardiopatía coronaria
Cáncer de laringe	Enfermedad vascular periférica
Cáncer de cavidad oral	Tromboangeítis obliterante
Cáncer de esófago	EPOC
Cáncer de vejiga	Infecciones respiratorias
Cáncer de riñón	Neumotórax espontáneo
Cáncer de páncreas	Úlcera gástrica y duodenal
Cáncer de cérvix	Mortalidad por neumonía y gripe
	Bajo peso para la edad gestacional



RESUMEN DE TABAQUISMO

1. EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA

- El tabaquismo es la primera causa de muerte prevenible en números absolutos en España (MIR). Evitarlo tiene potencialmente más capacidad de salvar vidas o aumentar su esperanza de vida que cualquier otra medida de salud pública. Elevada prevalencia en escolares y jóvenes, con importante incremento en mujeres, que tiende a disminuir con la edad.

A. MORTALIDAD:

- La tasa global de mortalidad entre los fumadores es un 70% mayor que entre los no fumadores (MIR), con pico en el grupo de edad de 45-54 años tanto para hombres como para mujeres. En los que abandonan el tabaco el exceso de riesgo de mortalidad disminuye paulatinamente hasta aproximarse al de los no fumadores al cabo de 15 años.
- El 80% del exceso de mortalidad está relacionado con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de pulmón y la EPOC. El 20% del exceso de mortalidad agrupa las otras afecciones (cáncer de laringe, cavidad bucal, esófago y vejiga urinaria, úlcera péptica y demás causas).
- La mayor mortalidad por enfermedades específicas se debe fundamentalmente a cáncer de pulmón, EPOC y cáncer de laringe. Al dejar de fumar el riesgo asociado a la cardiopatía y el cáncer de pulmón disminuyen de forma progresiva (MIR), aunque nunca llega a igualarse con la de un no fumador.
- Los cigarros puros y la pipa tienen la misma mortalidad que los cigarros de causar cáncer cavidad oral, laringe y esófago (MIR). Y tienen un riesgo intermedio entre no fumadores y fumadores de causar EPOC, cardiopatía coronaria y otros cánceres.

2. SUSTANCIAS TÓXICAS

A. NICOTINA:

- Responsable de la adicción al tabaco. Para valorar si un fumador tiene una dependencia importante de la nicotina debemos preguntarle cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma el primer cigarrillo (test de Fagerström) (MIR).

B. MONÓXIDO DE CARBONO:

- Se une irreversiblemente a la hemoglobina (Hb), con lo que:
- Produce carboxihb (en no fumadores $\leq 1\%$ y en fumadores 2-15% (MIR)) reduciendo la oxihemoglobina.
- Desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de la Hb (MIR).
- Policitemia y aumento del Hematocrito (MIR).

C. OTROS:

- Carcinógenos (hidrocarburos aromáticos, aminas aromáticas y nitrosaminas) e irritantes pulmonares (aumentan la secreción de moco bronquial y son responsables del deterioro agudo y crónico de la función respiratoria).

3. EFECTOS BIOLÓGICOS

- En el pulmón: hipertrofia de glándulas secretoras de moco (MIR), constricción de músculo liso bronquial (MIR), \downarrow movilidad ciliar (MIR), \uparrow resistencias de vías aéreas (expiración) (MIR).
- Presión arterial y peso ligeramente menores (MIR).
- Frecuencia cardíaca ligeramente más rápida (MIR).
- \uparrow Hematocrito (MIR). \uparrow Hemoglobina en fumadores de >1 cajetilla/día (MIR). \uparrow Carboxihemoglobina (2-15%) (MIR)
- \uparrow coagulabilidad y \uparrow agregación plaquetaria.
- Retraso de la concepción y anticipación de la menopausia (MIR).
- Alteración del sistema inmunitario, con \uparrow macrófagos alveolares, que tienen metabolismo y función anómalos (MIR).
- \downarrow proporción de colesterol HDL/LDL (MIR).

4. PATOLOGÍAS RELACIONADAS

4.1. EPOC

- El 90% de los casos de EPOC son atribuibles al tabaquismo. Sólo en el 15% de los fumadores la caída del VEMS es suficientemente rápida para que el EPOC se manifieste, generalmente hacia la sexta década de la vida. En fumadores jóvenes existe una obstrucción del flujo aéreo en pequeñas vías (flujos mesoespiratorios 25-75%) inicial que es reversible.

4.2. CÁNCER.

- El tabaco es un factor causal bien establecido para los cánceres de pulmón (2MIR), laringe (MIR), boca, esófago y vejiga urinaria (4MIR), mientras que es factor contribuyente en los cánceres de riñón, colorrectal (MIR), páncreas y cuello uterino (2MIR), donde no cumple criterios de causalidad. No se asocia al cáncer de mama.
- El abandono tabáquico reduce el riesgo de cáncer en aquellos sujetos que nunca han sido diagnosticados de una neoplasia maligna, pero no disminuye el riesgo de segunda neoplasia en aquellos pacientes que ya han sido tratados de una.

4.3. PATOLOGÍA VASCULAR

- El tabaco es el más poderoso de los factores de riesgo modificables para la cardiopatía coronaria y la enfermedad vascular periférica. En la cardiopatía coronaria el beneficio de dejar de fumar en cuanto a disminución de mortalidad, se aprecia en un año. El tabaco, la hipertensión y la hipercolesterolemia (clásicamente denominados factores mayores) originan aproximadamente el mismo riesgo para la cardiopatía coronaria, aunque el tabaquismo ejerce un efecto sinérgico sobre los otros dos.
- El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para la tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger). El tabaco NO ES FACTOR DE RIESGO PARA HTA (MIR) –de hecho disminuye los niveles de TA en fumadores–, pero en los HTA que fuman: a) hay mayor riesgo de desarrollar HTA maligna y b) disminuye la eficacia de los antiHTA (propranolol).

4.4. OTRAS PATOLOGÍAS.

- \uparrow infecciones respiratorias, neumotórax espontáneo y fallecimiento por neumonía y gripe.
- \uparrow úlcera gástrica y duodenal, \downarrow cicatrización y \downarrow efecto de los antihistamínicos H_2 (MIR).
- Placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, aborto espontáneo (MIR).
- Bajo peso para la edad gestacional (2MIR), \uparrow muerte neonatal y síndrome de muerte súbita del lactante.

4.5. FARMACOLÓGICAS.

- Acelera el metabolismo de diversos fármacos, por inducción de sistemas microsomales hepáticos. La eliminación de teofilinas está aumentada en fumadores (debe aumentarse la dosis de teofilinas).

1. Osteoporosis

Es la enfermedad ósea metabólica más frecuente, y una importante causa de morbilidad en el anciano. Aunque la osteoporosis puede afectar al esqueleto de forma generalizada (>3 articulaciones), las fracturas más frecuentes se localizan en vértebras, muñeca (Colles), cadera (fémur (MIR)), húmero y tibia. La sospecha de la osteoporosis puede establecerse ante una fractura sintomática después de un traumatismo mínimo (MIR).



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Fractura vertebral en una columna osteoporótica.

1.1. Factores de riesgo

A. EDAD Y SEXO:

Con la edad se reduce la masa ósea en ambos sexos. A partir de los 40-50 años se reduce lentamente la masa del hueso cortical. En las mujeres esta pérdida se acelera con la menopausia (MIR), sumándose a la pérdida dependiente de la edad. La masa de hueso trabecular se reduce a partir de una edad más temprana, y de forma más intensa en la mujer.

Aparece osteoporosis temprana en las mujeres en las que se efectúa una ooforectomía bilateral temprana (MIR), estando indicada una densitometría para la detección precoz de osteoporosis (MIR). Además las mujeres osteoporóticas tienden a presentar una menopausia más precoz que las no osteoporóticas.

B. RAZA:

Para ambos sexos, el riesgo es mayor en la raza blanca que en la negra (MIR).

C. TABACO, ALCOHOL Y CAFÉ:

El hábito de fumar es un factor de riesgo de osteoporosis (MIR) ya que disminuye los niveles de estrógenos por aumento de su metabolismo hepático (MIR), afecta directamente a la remodelación ósea y tiene efectos secundarios sobre la función ovárica.

El consumo excesivo de alcohol disminuye la síntesis ósea (MIR). Se ha comprobado una disminución de la masa ósea en varones alcohólicos (MIR).

Más de tres tazas diarias de café favorecen el desarrollo de osteoporosis.

D. OTROS:

- ✓ calcio en la dieta de forma prolongada (especialmente a edades tempranas) (MIR)
- dietas ricas en proteínas (MIR)
- sedentarismo (MIR)
- tirotoxicosis (MIR)
- Hiperparatiroidismo
- Diabetes tipo I (la tipo II no está claro)
- relación inversa con la obesidad (MIR)
- administración prolongada de heparina o corticoides.

2. Artrosis (Osteoartritis)

Es la enfermedad articular más frecuente y la principal causa de incapacidad en el anciano. Aunque la artrosis idiopática es la más común, existen artrosis secundarias a diferentes causas

traumáticas, congénitas, endocrinológicas, etc. La osteoartritis más frecuente es la de las articulaciones interfalángicas distales (IFD), seguida de la trapeciometacarpiana.

2.1. Factores de riesgo

A. EDAD Y SEXO:

La edad es el factor de riesgo más importante (MIR).

La prevalencia por encima de 65 años de edad es de aproximadamente el 65%, y casi universal a partir de los 75. Predomina en mujeres por encima de los 55 años, siendo artrosis más sintomáticas. No hay diferencias por sexo por debajo de los 55.

La artrosis de cadera es más común en hombres, mientras que las de rodilla, interfalángicas (distales) y base del pulgar son más frecuente en mujeres.



La artrosis de cadera es más frecuente en varones



© Curso Intensivo MIR Asturias 2009

La de rodilla, interfalángicas distales y base del pulgar, más frecuente en mujeres

B. RAZA:

Es más frecuente en blancos.

En raza negra es...	> frec	HTA
	< frec	Artrosis y osteoporosis

C. FACTORES GENÉTICOS:

La osteoartritis de interfalángicas distales (nódulos de Heberden) tiene base genética y se hereda de forma autosómica dominante en mujeres y autosómica recesiva en hombres. Se han identificado mutaciones aisladas en genes del colágeno articular en familias con condrodinplasia y osteoartritis poliarticular secundaria.

D. TRAUMATISMOS Y MICROTRAUMATISMO REPETITIVO:

Algunas actividades vocacionales se asocian a patrones de osteoartritis poco comunes (artrosis de tobillo en bailarinas de ballet).

E. OBESIDAD:

Factor de riesgo para artrosis de rodilla y manos. Una reducción de peso se asocia a una disminución significativa de la incidencia.

F. OTROS:

Defectos congénitos o de desarrollo, antecedentes de enfermedad inflamatoria articular, enfermedades metabólicas, neuropáticas o endocrinas.



RESUMEN DE ENFERMEDADES OSTEOARTICULARES ASOCIADAS AL ENVEJECIMIENTO

1. OSTEOPOROSIS

- Es la enfermedad ósea metabólica más frecuente. Las fracturas más frecuentes se localizan en vértebras, muñeca (Colles), cadera (fémur (MIR)), húmero y tibia. La sospecha de la osteoporosis puede establecerse ante una fractura sintomática después de un traumatismo mínimo (MIR).

1.1. FACTORES DE RIESGO

- Edad y sexo: Con la edad se reduce la masa ósea en ambos sexos. En las mujeres esta pérdida se acelera con la menopausia (MIR). Aparece osteoporosis temprana en las mujeres en las que se efectúa una ooforectomía bilateral temprana (MIR), estando indicada una densitometría para la detección precoz de osteoporosis (MIR).
- Raza blanca.
- Tabaco, alcohol y café: El hábito de fumar es un factor de riesgo de osteoporosis (MIR) ya que disminuye los niveles de estrógenos por aumento de su metabolismo hepático (MIR), afecta directamente a la remodelación ósea y tiene efectos secundarios sobre la función ovárica. El consumo excesivo de alcohol disminuye la síntesis ósea (MIR). Se ha comprobado una disminución de la masa ósea en varones alcohólicos (MIR).
- Otros:
 - ↓calcio en la dieta de forma prolongada (especialmente a edades tempranas) (MIR)
 - dietas ricas en proteínas (MIR)
 - Sedentarismo (MIR)
 - Tirotoxicosis (MIR)
 - Hiperparatiroidismo
 - Diabetes tipo I
 - Administración prolongada de heparina o corticoides.

2. ARTROSIS (OSTEOARTRITIS)

- Es la enfermedad articular más frecuente. Aunque la artrosis idiopática es la más común, existen artrosis secundarias a diferentes causas traumáticas, congénitas, endocrinológicas, etc. La osteoartritis más frecuente es la de las articulaciones IFD, seguida de la trapeciometacarpiana.

2.1. FACTORES DE RIESGO

- Edad y sexo: La edad es el factor de riesgo más importante (MIR)
- Raza blanca.
- Factores genéticos: Especialmente en la osteoartritis de interfalángicas distales (nódulos de Heberden).
- Traumatismos y Microtraumatismo repetitivo.
- Obesidad: Factor de riesgo para artrosis de rodilla y manos.
- Otros: Defectos congénitos o de desarrollo, antecedentes de enfermedad inflamatoria articular, enfermedades metabólicas, neuropáticas o endocrinas.



Parte VI

ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

CONTENIDO

Capítulo XXII - Epidemiología general de enfermedad transmisible	217
Capítulo XXIII - Inmunización activa y pasiva.....	227



1. Introducción

1.1. Concepto

Se entiende como **enfermedad transmisible** a cualquier proceso producido por un agente infeccioso o sus productos tóxicos, transmitidos desde un huésped infectado o reservorio inanimado a un huésped susceptible.

Una infección implica invasión y multiplicación de un agente infeccioso en un huésped, y se considera **enfermedad infecciosa** al conjunto de manifestaciones clínicas producidas por dicha infección. Sin embargo, **colonización** por un agente infeccioso (*flora normal*) implica supervivencia y multiplicación del mismo en la superficie del huésped (piel y mucosas), sin producción de respuesta inmune o tisular.

En la cadena epidemiológica básica se consideran 4 elementos: agente causal, mecanismo de transmisión, huésped y medio ambiente.

1.2. Periodos

Se consideran dos líneas evolutivas: la línea de la infectividad y la línea de la enfermedad.

A. INFECTIVIDAD:

a. PERIODO DE LATENCIA:

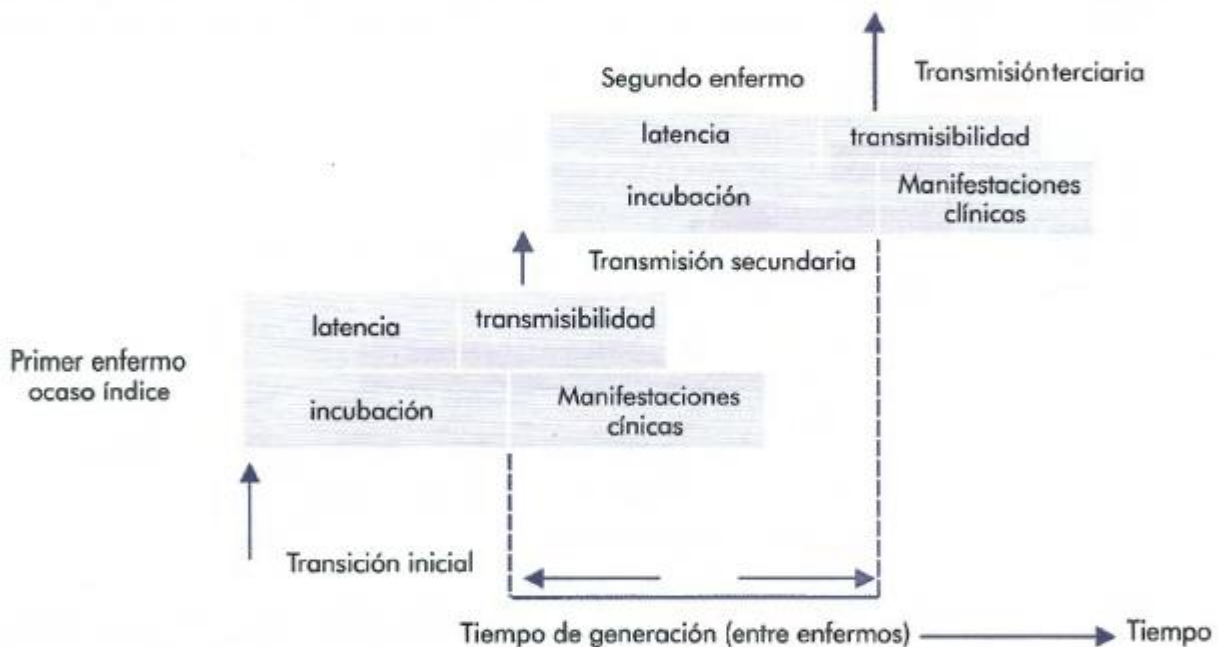
Intervalo de tiempo entre la exposición inicial al agente causal y el inicio de la transmisibilidad (MIR). Durante este periodo el sujeto **NO** puede transmitir la enfermedad.

b. PERIODO DE TRANSMISIBILIDAD:

Intervalo de tiempo en que el huésped puede transmitir la enfermedad a otros sujetos susceptibles (MIR). También denominada **periodo de infectividad o comunicabilidad**, suele ser más corta que el periodo de incubación (antes de que empiecen los síntomas).



El periodo de transmisibilidad comprende el intervalo de tiempo en que puede contagiar a un sujeto susceptible, tras un periodo de latencia variable según la enfermedad considerada.



En una enfermedad se consideran dos líneas evolutivas: la **LÍNEA DE LA INFECTIVIDAD**, compuesta por el **periodo de latencia** (antes de transmitir) y el **periodo de transmisibilidad** (puede transmitir), y la **LÍNEA DE LA ENFERMEDAD**, compuesta por el **periodo de incubación** (antes de la clínica) y el **periodo de manifestaciones clínicas** (expresa sintomatología).

Se denomina **número básico de reproducción R_0^1** a la cifra media de infecciones producidas directamente por un caso infeccioso (primario o índice) durante el periodo de transmisibilidad.

B. ENFERMEDAD:

a. PERIODO DE INCUBACIÓN:

Intervalo de tiempo entre la exposición inicial al agente causal y la aparición del primer signo o síntoma clínico (MIR). Durante este periodo el sujeto puede transmitir la enfermedad. Presenta importante variabilidad que depende de la dosis (cuanta mayor es la dosis, menor es el periodo de incubación), de la puerta de entrada y la respuesta del individuo.

Pueden ser **muy cortos** (toxiinfección estafilocócica de 1-6 horas), **cortos** (salmonelosis de 6-72 horas), **medios** (saram-

pión de 8-13 días), **largos** (hepatitis B de 30-80 días) o **muy largos** (SIDA de 5 a 10 ó más años)

b. PERIODO SINTOMÁTICO:

Intervalo de tiempo en que el huésped **presenta signos y síntomas clínicos**.

El **tiempo de generación** es el periodo que transcurre desde el **inicio de sintomatología de un sujeto índice o primario** y el **inicio de sintomatología de un caso secundario** (contagio del anterior).

2. Agente causal

Las enfermedades transmisibles exigen la existencia de un agente etiológico, no necesariamente uncausal (necesario pero no suficiente), y la capacidad de multiplicarse.

2.1. Fases

En la interacción **agente-huésped** se distinguen cuatro fases: a) **colonización** (adherencia y multiplicación en la superficie del

¹ Según sus valores se distingue: a) $R_0 > 1$: nivel epidémico (se puede producir una epidemia); b) $R_0 = 1$: nivel endémico (puede convertirse en una endemia); y c) $R_0 < 1$: nivel de erradicación (tiende a desaparecer total). Este último es el objetivo de la medicina preventiva.

huésped); b) invasión (si atraviesa la barrera cutaneomucosa); c) multiplicación (en mucosas, tejidos o dentro de las células); y d) diseminación (local o a distancia, asociado ya a manifestaciones clínicas de la enfermedad).

2.2. Propiedades

A. CONTAGIOSIDAD:

Es la capacidad de transmisión, es decir, de pasar de una fuente o reservorio a un sujeto susceptible. Se expresa mediante los siguientes parámetros:

a. TASA DE ATAQUE:

Número de casos nuevos de la enfermedad entre la población susceptible en un brote en un periodo determinado (es una medida de incidencia acumulada). Se asume que toda la población ha tenido una exposición similar.

b. TASA DE ATAQUE SECUNDARIO:

Número de casos de entre los contactos (de un enfermo) susceptibles en un brote (MIR).

$$\text{Tasa de ataque secundario} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos en un brote}}{\text{Contactos susceptibles}} \cdot 100 (\text{ó } 1000) \text{ (MIR)}$$

Ej. Se declaran en una escuela 4 casos de sarampión de entre 30 alumnos, siendo diagnosticados 3 de ellos tras el periodo de incubación mínimo del cuarto caso (1 caso primario o índice y 3 casos secundarios). ¿Cuál es la tasa de ataque secundario? ¿Nº casos en brote (de entre los contactos de un enfermo)? 3. ¿Nº de individuos susceptibles? 30-1 (no contamos el caso índice). Resultado: $3/29 = 10.35\%$ (expresa la probabilidad de que las personas susceptibles expuestas a un contacto con un caso primario desarrollen la enfermedad).



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

En la tasa de ataque secundario se valora el número de casos entre los contactos (de un enfermo) en un brote.

Como extensión de la anterior definimos la tasa de ataque secundaria intrafamiliar: probabilidad de que una persona susceptible que reside en la misma vivienda que un caso índice adquiera la infección durante el periodo de transmisibilidad. Valora adecuadamente la infectividad en los procesos de transmisión por contacto directo. Se usa con frecuencia en la valoración de eficacia vacunal.

B. INFECTIVIDAD:

Es la capacidad de instalarse y multiplicarse en los tejidos. Es determinante la dosis infectiva² (cantidad mínima de microorganismos necesaria para producir infección). En experimentación animal este factor se cuantifica mediante el parámetro D150 (dosis infectiva necesaria para inicial la infección en el 50% de los animales).

² Dosis infectiva pequeña: virus entéricos, Entamoeba histolytica, Shigella y Campylobacter. Grande: Vibrio cholerae y Salmonella typhi. En toxiinfecciones alimentarias suele existir asociación entre dosis infectiva y gravedad de la enfermedad.



La infectividad es la capacidad de instalarse y multiplicarse en los tejidos.

C. PATOGENICIDAD:

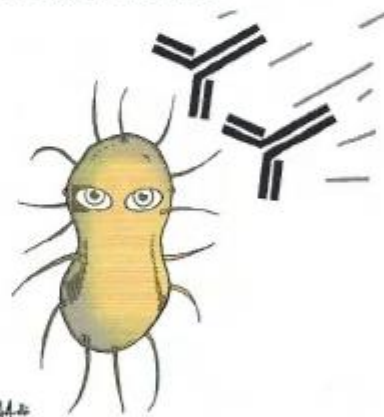
Es la capacidad para provocar enfermedad en los infectados. Su parámetro es la tasa de patogenicidad: proporción de infectados con clínica aparente. Depende en gran medida de los factores del huésped (un germen oportunista causa enfermedad en inmunodeprimidos y no en sujetos inmunocompetentes).

D. VIRULENCIA:

Es la capacidad del microorganismo para producir enfermedad grave. En experimentación animal se utiliza la dosis letal media DL₅₀. En humanos se calcula la tasa de letalidad: proporción de casos mortales entre total de infectados. La tasa de severidad es la proporción entre los enfermos con determinada complicación entre el total de enfermos.

E. INMUNOGENICIDAD:

Capacidad del agente para inducir una respuesta inmune específica y duradera en huésped.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

La inmunogenicidad es la capacidad de respuesta inmune específica y duradera contra un microorganismo determinado.

2.3. Espectro

El espectro de una enfermedad transmisible es el conjunto de respuestas subclínicas y clínicas que se puede producir: la infección inaparente, la enfermedad preclínica, subclínica y clínica (menor o completa), y la recuperación (con o sin secuelas) o muerte.

A. TIPOS DE INFECCIÓN:

Según como se produzca la interacción agente-huésped distinguiremos entre: a) infección aguda (gripe); b) infección crónica (lepra, se elimina germen); c) infección persistente (presencia prolongada que no produce la muerte, con escasa patogenicidad pero en que, a diferencia de la crónica, no se elimina el germen: hepatitis B y C); y d) infección latente (limitada replicación, sin expresión clínica, hasta que se reactiva).

B. MODELOS DE PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD:

a. ESPORÁDICA:

Hechos aislados, sin continuidad en tiempo ni espacio.

b. ENDEMIA:

Presencia habitual de una enfermedad en un área geográfica determinada. Se clasifican en: a) holoendémica: >75% de la población; b) hiperendémica: 50-75%; c) mesoendémica: 10-50% y d) hipoendémica: <10%.

c. EPIDEMIA:

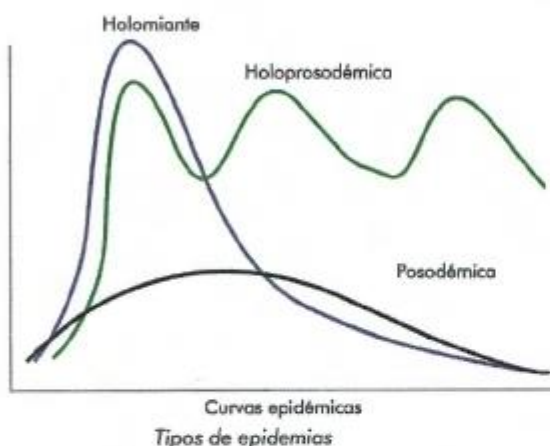
Presentación de casos superior a lo esperado para ese tiempo y lugar (mediana de los 5 últimos años para esa semana y lugar) (2MIR). La presentación de un solo caso en un sitio no esperado³ se considera ya epidemia.

Según la curva de incidencia de la enfermedad respecto del tiempo se consideran varias formas de epidemia:

• DE FUENTE COMÚN (HOLOMIANTE):

Inicio y extinción rápidos y definidos; generalmente en relación con la exposición de un gran número de personas a una fuente común (del agente o sus toxinas), y con escasa producción de casos secundarios por otras vías de contagio. Puede ser:

- De exposición puntual (brote puntual): al mismo tiempo para todos en periodo muy corto (toxiinfección alimentaria). Son casos más agrupados en el tiempo con curva unimodal.
- De exposición continuada: exposición común pero no simultánea (contaminación durante días o semanas de agua o alimento).
- Tienen inicio también brusco pero se mantiene durante más tiempo.



• PROPAGATIVA O PROGRESIVA (PROSODÉMICA):

Brote con persistencia posterior a la aparición de casos: por contagios interhumano o por huésped intermedio (animal o artrópodo). Curva más aplanada o multimodal. La incidencia puede disminuir lentamente o puede tender a convertirse en endemia (Ej: hepatitis B).

• MIXTAS (HOLOPROSODÉMICA):

Modo intermedio, con exposición de fuente común seguida de transmisión propagativa. Ej: brote común de hepatitis A y contagio propagativo posterior.

d. ENDEMOEPIDEMIA:

Aumento de incidencia superior al esperado en el contexto de una endemia.

e. PANDEMIA:

Epidemia que afecta a varios países o continentes

3. Transmisión

El modelo de Stalibras habla de tres eslabones en la cadena epidemiológica de una enfermedad transmisible: a) reservorio y fuente de infección, b) mecanismo de transmisión y c) sujeto susceptible.

3.1. Reservorio y fuente de infección

El reservorio es el medio (vivo/inerte) que permite la multiplicación y persistencia del agente causal, mientras que la fuente de infección es el medio desde donde el agente pasa directamente al sujeto susceptible (puede ser coincidente o no con el reservorio).

³ No se debe confundir esto último con el concepto de caso importado. Ej.: La presentación de un caso de paludismo en España tras un viaje a zona endémica no es epidemia; pero la aparición de un segundo caso, ya autóctono, sí es una epidemia.

El reservorio y/o fuente de infección pueden ser homólogos (humanos) o heterólogos (animales, objetos inanimados). Distinguímos entre los homólogos en enfermos y portadores:

A. ENFERMOS:

Transmiten la enfermedad mientras la padecen. Es la fuente de infección más importante.

B. PORTADORES:

Individuo infectado que es capaz de transmitir el agente infeccioso y presentar síntomas de la enfermedad en un momento dado (MIR). Puede ser intermitente o continuo y agudo o crónico.

Distinguímos los siguientes:

a. PORTADOR PARADÓJICO O PSEUDOPORTADOR:

Elimina microorganismos no patógenos.

b. PORTADOR PRECOZ O INCUBACIONARIO:

Elimina el microorganismo antes de que aparezca la enfermedad que está incubando.

c. PORTADOR CONVALESCIENTE:

Se está curando clínicamente de una enfermedad pero elimina gérmenes infecciosos. Si se prolonga por tiempo superior a 1 año, se le considera portador crónico.

d. PORTADOR SANO:

Portador en sentido estricto: individuo infectado por un agente infeccioso, aunque no presenta ni presentará síntomas de la enfermedad, pero es capaz de transmitir la infección (MIR) (enfermedad meningocócica). Incluye también el caso del portador convalciente o crónico que hubiese padecido enfermedad subclínica.

e. PORTADOR POR CONTACTO:

Persona o animal susceptible que ha estado en relación con enfermos o portadores. También llamado portador pasivo: puede esperarse que se convierta o no en portador sano y/o enfermo.

3.2. Mecanismos de transmisión

Conjunto de medios y sistemas que facilitan el paso de la fuente de infección al huésped. Dependen de: a) la vía de eliminación desde la fuente (horizontal o vertical), b) la resistencia del agente etiológico al medio exterior, c) la puerta de entrada y c) la dosis infectiva.

A. TRANSMISIÓN DIRECTA:

Es el paso del agente de la fuente de infección al sujeto susceptible sin interferencia de ningún medio (contacto inmediato), generalmente breve, con paso de gran cantidad de gérmenes. Vía que utilizan especialmente los microorganismos poco resistentes en el medio exterior.

Sus mecanismos son:

- POR CONTACTO FÍSICO: sexual (VIH, sífilis, gonorrea), contacto entre mucosas como por un beso (mononucleosis infecciosa) o por transmisión intraparto (oftalmia neonatorum), transplacentaria (sífilis, rubéola, toxoplasmosis) y la transmisión holodáctila (por la mano contaminada).



La vía transplacentaria o vertical es un tipo de transmisión directa.

- VÍA AÉREA (<1 METRO)⁴: gotitas de saliva y secreciones respiratorias (gotas de Pflügge) que van directamente a la mu-

⁴ La difusión microbiana por gotitas tiene lugar a una distancia máxima de 1 m, por lo que se incluye en transmisión directa. Si es superior, se considera indirecta.

cosa ocular, nasal y bucal (exige gran proximidad, pues sedimentan rápidamente). Es la vía de difusión de enfermedades más frecuente (tuberculosis, meningococo, difteria, tos ferina, sarampión, rubéola)



Carl Pflügge

c. OTROS: mordeduras, arañazos.



Una herida cutánea puede ser un ejemplo de transmisión directa

B. TRANSMISIÓN INDIRECTA:

Entre la fuente de infección y el sujeto susceptible existe una separación en espacio y tiempo, en que pueden mediar elementos vivos o inertes.

a. **POR VEHÍCULO COMÚN:** los más importantes son el agua (cólera, fiebre tifoidea, shigelosis, hepatitis A y E, giardiasis) y los alimentos (toxiinfecciones alimentarias, salmonelosis, hepatitis A y brucelosis). Otros: fómites u objetos contaminados (cubiertos, ropa interior, instrumental médico...), suelo, productos biológicos (sangre)...

b. **VÍA AÉREA (A DISTANCIA):** bien por núcleos goticulares de Wells (1-5µm), que se mantienen en suspensión durante largo tiempo y pueden alcanzar varios kms, o bien por polvo (partículas <10µm) procedente de gotitas desecadas (tuberculosis, legionelosis).



La vía aérea puede constituir un mecanismo de transmisión directo o indirecto en función de la distancia a la fuente de infección por parte del sujeto susceptible

c. **POR VECTOR:** artrópodo que transporta el agente infeccioso de un huésped a otro (fase de incubación extrínseco: tiempo para que el artrópodo sea infectivo). Puede ser: a) pasiva o mecánica, si se limita al mero transporte (enterobacterias en heces transportadas por moscas); o b) activa o biológica, si el agente se multiplica en el artrópodo (*Yersinia pestis* en pulgas), se produce en el una fase del ciclo evolutivo del agente infeccioso o ambas (*Plasmodium* en Anopheles)

3.3. Sujeto susceptible

Individuo sano que puede o no enfermar cuando contacta con el agente transmisible, en función de su susceptibilidad individual.

A nivel poblacional, la proporción de individuos inmunes a una infección define la **inmunidad colectiva o de grupo**. La **inmunidad de grupo o de rebaño** es la resistencia de un grupo a la difusión de un agente infeccioso como consecuencia de la resistencia específica a la infección de la elevada proporción de los miembros individuales del grupo (MIR). Para conseguirla se necesita: a) reservorio exclusivamente humano; b) transmisión directa interhumano; y c) producción de inmunidad duradera.



© Curso Inmune MIR Asturias 2003

La **inmunidad de grupo o de rebaño** es la resistencia de un grupo a la difusión de un agente infeccioso como consecuencia de la resistencia específica a la infección de la elevada proporción de los miembros individuales del grupo

MIR 00 Familia (6689): Con relación a las características generales de las vacunas, es **FALSO** que:

1. El término de **inmunización** es más amplio que el de **vacunación** y hace referencia al proceso de inducción o provisión de inmunidad artificial.
2. La **inmunización pasiva** consiste en la administración al individuo sano susceptible de anticuerpos producidos en otro huésped con el objeto de proporcionarle una protección inmediata aunque temporal.
3. La **clasificación sanitaria de las vacunas** se basa en los objetivos epidemiológicos que se pretenden alcanzar con la aplicación de las vacunaciones a la población.
4. La vacuna antitetánica es una vacuna sistemática que tiene como objetivo proteger a la comunidad y no una protección individual.*
5. La **inmunidad de grupo o de rebaño** es la resistencia de un grupo a la difusión de un agente infeccioso como consecuencia de la resistencia específica a la infección de la elevada proporción de los miembros individuales del grupo.

4. Prevención

4.1. Primer eslabón

En este primer eslabón preventivo de las enfermedades transmisibles se lucha contra la **fuentes de infección**. Sus elementos fundamentales son: a) la **vigilancia y el control epidemiológico** mediante el diagnóstico precoz; b) la **realización de encuesta y ficha epidemiológica del enfermo con sintomatología probable de infección y todos los posibles contactos (MIR)** con vistas a detectar toda la cadena epidemiológica responsable de la enfermedad; c) el sistema de **Declaración Obligatoria** y d) las medidas de **aislamiento y cuarentena**.

A. ÍNDICE EPIDÉMICO (IE):

El IE para una enfermedad dada es la razón entre los casos declarados en una semana determinada y los casos esperados para esa misma semana. Los casos esperados son la mediana o la media de la misma semana en el quinquenio anterior. Ej: 25 casos de enfermedad en semana Sep 10-16 del 2001. Esa misma semana en 5 últimos años fueron de 18, 17, 14, 19, 15 → la mediana es de 16 (para el quinquenio). $IE = 25/17 = 1.47$ (epidemia).

IE	Interpretación
≤ 0.75	Incidencia baja
0.75 - 1.25	Incidencia normal
≥ 1.25	Incidencia alta (epidemia).

B. DECLARACIÓN OBLIGATORIA (EDO):

Es un sistema de vigilancia epidemiológica definido por la OMS y regulado en España por el Reglamento para la Lucha Contra las Enfermedades Transmisibles. Todo médico que sospeche un caso de Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) debe comunicarlo a las autoridades sanitarias de la zona. La declaración es internacional para las enfermedades cuarentenables y nacional para el resto de la lista de EDO. Determinadas EDO son de declaración urgente, debiendo comunicarse vía telegráfica a la Dirección General de Salud Pública.

a. ENFERMEDADES CUARENTENABLES (INTERNACIONAL) (MIR):

- * Peste (6 días)(MIR).
- * Cólera (5 días)(MIR).
- * Fiebre amarilla (6 días)(MIR).
[PesCo Fish]

b. ENFERMEDADES DE VIGILANCIA ESPECIAL POR LA OMS:

- * Paludismo.
- * Poliomielitis.
- * Tifus exantemático.

c. ENFERMEDADES DE VIGILANCIA ESPECIAL NACIONAL:

- * Infección meningocócica.
- * Rabia humana o animal.

d. ENFERMEDADES DE VIGILANCIA ESPECIAL REGIONAL.**e. BROTES EPIDÉMICOS:**

Todos son de Declaración Urgente.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Exigen declaración urgente internacional: la peste, el cólera y la fiebre amarilla

C. CUARENTENA

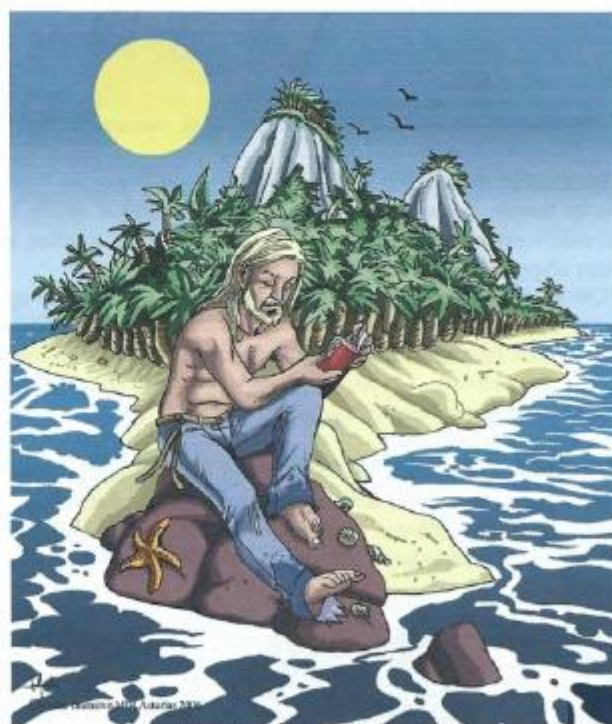
Se realiza sobre sujetos no enfermos, expuestos al contagio y sin protección previa. Su duración es la del periodo de incubación que se haya establecido para esa enfermedad, entendiendo por periodo de incubación el tiempo entre la invasión por el agente infeccioso y la aparición del primer signo o síntoma de la enfermedad (MIR).



Se somete a cuarentena a individuos sanos

D. AISLAMIENTO:

Se realiza sobre sujetos ya infectados o enfermos mientras dure el periodo de contagiosidad; se trata e aislar la fuente de infección. Se diferencian seis tipos:



Se aíslan pacientes enfermos

- **Aislamiento estricto:** Evitar la transmisión de enfermedades muy contagiosas o virulentas capaces de propagarse por vía aérea y por contacto. Herpes zoster diseminado, difteria faríngea, lesiones cutáneas extensas infectadas, carbunco (forma neumónica), fiebres hemorrágicas.
- **Aislamiento de contacto:** Evitar la transmisión de infecciones altamente contagiosas o epidemiológicamente significativas que no justifiquen un aislamiento estricto y se transmitan por contacto directo. Infecciones respiratorias agudas en lactantes y niños, conjuntivitis gonocócica en recién nacidos, difteria cutánea, furunculosis estafilocócica en recién nacidos, herpes simple, gripe en lactantes, bacterias multirresistentes

(bacilos gram -, *Staphylococcus aureus*, neumococo resistente a penicilina, *Haemophilus influenzae*...), pediculosis, neumonías (*Staphylococcus aureus*, *streptococcus* del grupo A), rabia, rubéola congénita, sarna.

- **Aislamiento respiratorio:** Evitar la transmisión aérea por gotitas. Tuberculosis pulmonar, epiglotitis por *Haemophilus influenzae*, eritema infeccioso, sarampión, meningitis (*Haemophilus influenzae*), neumonía meningocócica, parotiditis, tos ferina.



Las medidas de aislamiento pretenden evitar la transmisión de enfermedades contagiosas a partir de enfermos o infectados durante el periodo de contagiosidad

- **Aislamiento entérico o digestivo:** Evitar la diseminación por materia fecal y en objetos y alimentos contaminados. Gastroenteritis bacterianas o víricas, fiebre tifoidea, cólera, giardiasis, enterocolitis pseudomembranosa, amebiasis, poliomielititis, meningitis viral.
- **Aislamiento parenteral:** Prevenir la diseminación de enfermedades transmitidas por la sangre, líquidos orgánicos u objetos contaminados con los mismos. Infección por VIH y SIDA, hepatitis, sífilis, paludismo, leptospirosis, abscesos, quemaduras, úlceras pequeñas.
- **Aislamiento de protección o inverso:** Evita que los pacientes inmunodeprimidos y no infectados puedan ser contagiados. Paciente gravemente inmunodeprimido, trasplante de médula ósea, quimioterapia, SIDA, pancitopenias.

Cuarentena	P. incubación	No enfermo
Aislamiento	P. contagiosidad	Enfermo

4.2. Segundo eslabón

Se actúa sobre los vehículos de infección y medios de transmisión (agua, alimentos, polvo, aire, suelo, vectores, contactos). Sus mecanismos son: saneamiento, desinfección, desinsectación, desparasitación y desratización. El control bacteriológico de la esterilización por autoclave se realiza con *Bacillus steatothermophilus* (MIR).

En el control de enfermedades transmitidas por contagio hemático y/o hemoderivados (ej *sífilis* (MIR), *hepatitis B* (MIR), *malaria* (MIR), *citomegalovirus* (MIR)...) debemos considerar potenciales portadores a todos los pacientes y tomar medidas en todos ellos (MIR).

A. TRATAMIENTO DE AGUAS:

La valoración del grado de contaminación fecal de las aguas es un medida de control sobre el segundo eslabón de la cadena epidemiológica de especial relevancia para las enfermedades transmisibles vía fecal-oral.

Se lleva a cabo mediante una serie de medidas:

a. INDICADORES INDIRECTOS:

- Cloruros (MIR).
- Nitratos (MIR).
- Nitritos (MIR).
- Amonio (MIR).



La valoración del grado de contaminación fecal pretende evitar enfermedades de transmisión feco-oral.

b. INDICADORES DIRECTOS:

A 37°C, se considera agua potable aquella en la que se cultivan menos de 10 colonias/ml.

Los siguientes indicadores deben ser nulos:

- Colimetría:** recuento de coliformes (*Enterobacter*, *Klebsiella* y *Cinetobacter*). La colimetría es indicador de contaminación reciente.
- E. coli*** (coliformes fecales).
- Estreptometría** (*Streptococcus faecalis* (grupo D)): Indicador de contaminación más tardía.
- Clostridios sulfito-reductores:** contaminación muy tardía.

El producto más empleado en la desinfección de las aguas es el hipoclorito (MIR).

B. OTROS INDICADORES DE CALIDAD DEL AGUA:

- Dureza:** indicador del contenido de sales de calcio y magnesio. Se mide en grados hidrotimétricos.
- Dureza temporal:** contenido de bicarbonato.

4.3. Tercer eslabón

Las medidas preventivas en el tercer eslabón de la cadena epidemiológica actúan sobre el sujeto susceptible a través de la vacunación, inmunoprofilaxis, quimioprofilaxis, y educación sanitaria.



Una medida preventiva sobre el tercer eslabón lo constituye la educación sanitaria.



No hay que confundir ...	Con ...
Endemia: Continuidad en tiempo y espacio. Endemoepidemia: Presentación superior a lo esperado en el contexto de una endemia. Pandemia: grandes zonas del mundo.	Epidemia: Presentación superior a lo esperado. Un solo caso no esperado y no importado es epidemia. E. Holomante: inicio y extinción rápido. E. Prosodémica: persistencia posterior o extinción lenta. E. Holoprosodémica.
Contagiosidad: capacidad de transmisión.	Infectividad: Capacidad de instalarse y multiplicarse.
Patogenicidad: Capacidad para provocar la enfermedad	Virulencia: Capacidad para producir problemas sanitarios importantes
Letalidad: Fallecimientos entre los enfermos.	Mortalidad: Fallecimientos en la población.
Latencia: desde exposición hasta transmisibilidad	Incubación: desde exposición hasta clínica
Transmisibilidad: puede contagiar. Número R_0 .	Clínico: manifiesta síntomas o signos



RESUMEN DE EPIDEMIOLOGÍA GENERAL DE ENFERMEDAD TRANSMISIBLE

1. INTRODUCCIÓN

- Se entiende como **enfermedad transmisible** a cualquier proceso producido por un agente infeccioso o sus productos tóxicos, transmitidos desde un huésped infectado o reservorio inanimado a un huésped susceptible. Una enfermedad transmisible se puede estudiar desde dos enfoques: infectividad y enfermedad.
- En cuanto a la **infectividad** se distinguen dos fases: periodo de latencia y transmisibilidad. El periodo de latencia es el intervalo de tiempo entre la exposición inicial al agente causal y el inicio de la transmisibilidad (MIR), mientras que el periodo de transmisibilidad es el intervalo de tiempo en que el huésped puede transmitir la enfermedad a otros sujetos susceptibles (MIR).
- En cuanto a la **enfermedad**; se habla de periodos de incubación y sintomático. El periodo de incubación es el intervalo de tiempo entre la exposición inicial al agente causal y la aparición del primer signo o síntoma clínico (MIR). Presenta importante variabilidad: puede ser muy corto (toxiinfección estafilocócica), **corto** (salmonelosis), **medios** (sarampión), **largo** (hepatitis B) o **muy largo** (SIDA). El **periodo sintomático** es el tiempo durante el cual el huésped presenta signos y síntomas clínicos.
- El **tiempo de generación** es el periodo que transcurre desde el inicio de sintomatología de un sujeto índice o primario y el inicio de sintomatología de un caso secundario (contagio del anterior).

2. AGENTE CAUSAL

2.1. PROPIEDADES DE AGENTE CAUSAL

A. CONTAGIOSIDAD

- Capacidad de pasar de una fuente o reservorio a un sujeto susceptible. Se expresa mediante los siguientes parámetros: a) **tasa de ataque**: número de casos nuevos de la enfermedad entre la población susceptible en un brote y un periodo determinado; y b) **tasa de ataque secundario**: número de casos de entre los contactos (de un enfermo) susceptibles en un brote (MIR).

B. INFECTIVIDAD

- Capacidad de instalarse y multiplicarse en los tejidos. Es determinante la dosis infectiva (cantidad mínima de microorganismos necesaria para producir infección).

C. PATOGENICIDAD:

- Capacidad para provocar enfermedad en los infectados.

D. VIRULENCIA:

- Capacidad para producir enfermedad grave (muerte y complicaciones).

E. INMUNOGENICIDAD:

- Capacidad del agente para inducir una respuesta inmune específica y duradera en huésped.

2.2. MODELOS DE PRESENTACIÓN DE ENFERMEDAD

A. ESPORÁDICA

- **Hechos aislados, sin continuidad en tiempo ni espacio.**

B. ENDEMIAS

- Presencia habitual de una enfermedad en un área geográfica determinada.

C. EPIDEMIA

- Presentación de casos superior a lo esperado para ese tiempo y lugar (mediana de los 5 últimos años para esa semana y lugar) (2MIR). La presentación de un solo caso en un sitio no esperado se considera ya epidemia. Según la curva de incidencia de la enfermedad respecto del tiempo se consideran varias formas de epidemia:
 - **De fuente común (holomante)**: Inicio y extinción rápidos y definidos; generalmente en relación con la exposición de un gran número de personas a una fuente común, y con escasa producción de casos secundarios por otras vías de contagio.
 - **Propagativa o progresiva (prosodémica)**: Brote con persistencia posterior a la aparición de casos. La incidencia puede disminuir lentamente o puede tender a convertirse en endemia.
 - **Mixtas (holoprosodémica)**: Modo intermedio, con exposición de fuente común seguida de transmisión propagativa.

D. ENDEMOEPIDEMIA

- Aumento de incidencia superior al esperado en el contexto de una endemia.

E. PANDEMIA

- Epidemia que afecta a varios países o continentes.

3. TRANSMISIÓN

- En el modelo de Stallibras se distinguen tres eslabones en la cadena epidemiológica de una enfermedad transmisible: a) reservorio y fuente de infección, b) mecanismo de transmisión y c) sujeto susceptible.

3.1. RESERVORIO Y FUENTE DE INFECCIÓN

- El **reservorio** es el medio (vivo/inerte) que permite la multiplicación y persistencia del agente causal, mientras que la **fuentes de infección** es el medio desde donde el agente pasa directamente al sujeto susceptible (puede ser coincidente o no con el reservorio). Pueden ser **homólogos** (humanos) o **heterólogos** (animales, objetos inanimados).
- Dentro de los **homólogos** se distinguen en enfermos y portadores. Los enfermos transmiten la enfermedad **mientras la padecen. Es la fuente de infección más importante**. Los portadores son individuos infectados capaces de transmitir el agente infeccioso y presentar síntomas de la enfermedad en un momento dado (MIR). Puede ser intermitente o continuo, y agudo o crónico. Dentro de los portadores se consideran los siguientes:
 - **Portador paradójico o pseudoportador** (elimina microorganismos no patógenos).
 - **Portador precoz o incubacionario** (elimina el microorganismo antes de que aparezca la enfermedad que está incubando).
 - **Portador convaleciente** (elimina gérmenes infecciosos mientras está curando. Si se prolonga por tiempo superior a 1 año, se le considera **portador crónico**).
 - **Portador sano** (portador en sentido estricto): individuo infectado por un agente infeccioso, aunque no presenta ni presentará síntomas de la enfermedad, pero es capaz de transmitir la infección (MIR).
 - **Portador por contacto** (persona susceptible que ha estado en relación con enfermos o portadores).

3.2. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

- Conjunto de medios y sistemas que facilitan el paso de la fuente de infección al huésped.

A. TRANSMISIÓN DIRECTA:

- Es el paso del agente de la fuente de infección al sujeto susceptible sin interferencia de ningún medio (contacto inmediato), generalmente breve, con paso de gran cantidad de gérmenes.
- Puede producirse: a) Por contacto físico: sexual, contacto entre mucosas o por transmisión intraparto, transplacentaria y la transmisión holodáctila (por la mano contaminada); b) Vía aérea (<1 m): gotitas de saliva y secreciones respiratorias (gotas de Pflugger) (exige gran proximidad, pues sedimentan rápidamente). Es la vía de difusión de enfermedades más frecuente; y c) Otros: mordeduras, arañazos.

B. TRANSMISIÓN INDIRECTA:

- Entre la fuente de infección y el sujeto susceptible existe una separación en espacio y tiempo, en que pueden mediar elementos vivos o inertes.
- Puede producirse: a) Por vehículo común: los más importantes son el agua y los alimentos. Otros: fómites u objetos contaminados, suelo, productos biológicos (sangre)... b) Vía aérea (a distancia): bien por núcleos gaticulares de Wells (1-5µm), que se mantienen en suspensión durante largo tiempo y pueden alcanzar varios kms, o bien por polvo procedente de gotitas desecadas; y c) Por vector: artrópodo que transporta el agente infeccioso de un huésped a otro (fase de incubación extrínseco: tiempo para que el artrópodo sea infectivo). Puede ser: a) pasiva o mecánica, si se limita al mero transporte; o b) activa o biológica, si el agente se multiplica en el artrópodo, se produce en el una fase del ciclo evolutivo del agente infeccioso o ambas.

3.3. SUJETO SUSCEPTIBLE

- Individuo sano que puede o no enfermar cuando contacta con el agente transmisible, en función de su susceptibilidad individual. A nivel poblacional, la proporción de individuos inmunes a una infección define la inmunidad colectiva o de grupo.

4. PREVENCIÓN

4.1. PRIMER ESLABÓN

- Se lucha contra la fuente de infección. Sus elementos fundamentales son: a) la vigilancia y el control epidemiológico mediante el diagnóstico precoz; b) la realización de encuesta y ficha epidemiológica del enfermo con sintomatología probable de infección y todos los posibles contactos (MIR) con vistas a detectar toda la cadena epidemiológica responsable de la enfermedad; c) el sistema de Declaración Obligatoria y d) las medidas de aislamiento y cuarentena.
- El Índice epidémico (IE) para una enfermedad dada es la razón entre los casos declarados en una semana determinada y los casos esperados para esa misma semana. Los casos esperados son la mediana o la media de la misma semana en el quinquenio anterior.

A. DECLARACIÓN OBLIGATORIA (EDO):

- Es un sistema de vigilancia epidemiológica. Todo médico que sospeche un caso de Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) debe comunicarlo a las autoridades sanitarias de la zona. La declaración es internacional para las enfermedades cuarentenables y nacional para el resto de la lista de EDO. Todos son de Declaración Urgente.
 - Enfermedades cuarentenables (Internacional): Peste, cólera y fiebre amarilla (MIR). La cuarentena se realiza sobre sujetos no enfermos, durante el periodo de incubación, mientras el aislamiento se realiza sobre sujetos ya enfermos mientras dure el periodo de contagiosidad o transmisibilidad.
 - Enfermedades de vigilancia especial por la OMS: Paludismo, poliomielitis, tífus exantemático.
 - Enfermedades de vigilancia especial nacional: Infección meningocócica, rabia humana o animal,
 - Enfermedades de vigilancia especial regional y brotes epidémicos.

4.2. SEGUNDO ESLABÓN

- Se actúa sobre los vehículos de infección y medios de transmisión. Sus mecanismos son: saneamiento, desinfección, desinsectación, desparasitación y desratización.
- El control bacteriológico de la esterilización por autoclave se realiza con *Bacillus estearothermophilus* (MIR). En el control de enfermedades transmitidas por contagio hemático y/o hemoderivados (ej sífilis (MIR), hepatitis B (MIR), malaria (MIR), citomegalovirus (MIR)...) debemos considerar potenciales portadores a todos los pacientes y tomar medidas en todos ellos (MIR).

A. TRATAMIENTO DE AGUAS:

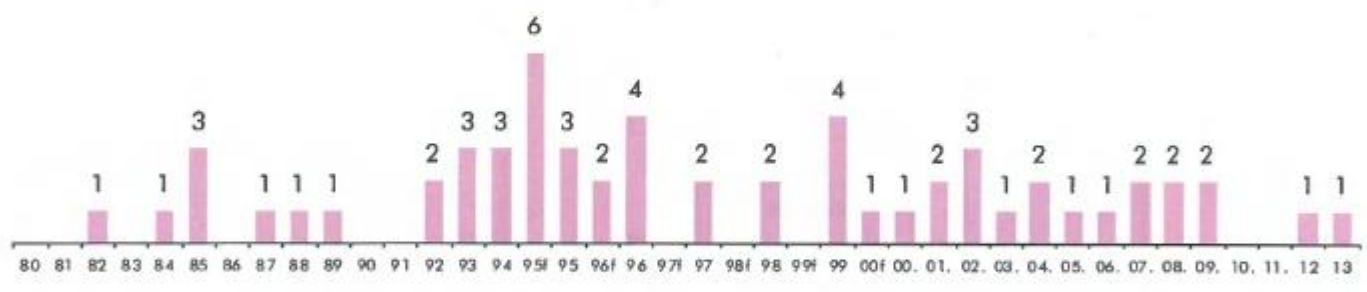
- De especial relevancia para las enfermedades transmisibles vía fecal-oral, se lleva a cabo mediante unos indicadores directos e indirectos. Los indicadores indirectos son cloruros (MIR), nitratos (MIR), nitritos (MIR), amonio (MIR). En los indicadores directos valoramos el nº total de colonias por ml (<10col/ml a 37°) y la ausencia de bacterias indicadoras de contaminación fecal (E. Coli y otros coliformes, estreptometría, clostridios sulfito-reductores). El producto más empleado en la desinfección de las aguas es el hipoclorito (MIR).

4.3. TERCER ESLABÓN

- Actúa sobre el sujeto susceptible a través de la vacunación, inmunoprofilaxis, quimioprofilaxis, y educación sanitaria.

Inmunización activa y pasiva

Número de preguntas del capítulo en el MIR



Número de preguntas de cada tema



Imprescindible

Calendario vacunal INFANTIL

El calendario que se presenta a continuación es el último recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, aprobado en el año 2014. El control de las enfermedades infecciosas se encuentra transferido a las Comunidades Autónomas, por lo que la elección de un determinado calendario es competencia de las autoridades sanitarias de cada Comunidad.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL
 Calendario recomendado para el año 2014

VACUNAS	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VP1	VP2	VP3			VP4								
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4		dTpa						Td
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión Rubéola Parófilis					TV1			TV2							
Hepatitis B ¹⁾	HB1 ¹⁾	HB2 ¹⁾		HB3 ¹⁾											
Meningitis Meningocócica C ²⁾			MenC1 ²⁾		MenC2								MenC3		
Varicela ³⁾													VZ ³⁾		
Virus del Papiloma Humano ⁴⁾															VPV ⁴⁾

¹⁾ En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.
²⁾ Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).
³⁾ Personas que refieren no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
⁴⁾ Vacunar solo a los niños con pauta de 2 ó 3 dosis según la vacuna utilizada.

También se muestra el calendario de vacunación infantil recomendado por la Asociación Española de Pediatría del año 2014:

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2014 Comité Asesor de Vacunas									
VACUNA	Edad en meses					Edad en años			
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	4-6	11-12
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina ²		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa o TdPa	TdPa	
Haemophilus influenzae tipo b ³		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis ⁴		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C ⁵		MenC			MenC				MenC
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano ⁸									VPH 3d
Rotavirus ⁹		RV 3 dosis							
Varicela ¹⁰					Var		Var		
Gripe ¹¹					Gripe				
Hepatitis A ¹²					HA 2 dosis				

Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo

Rotavirus

La causa más frecuente de gastroenteritis aguda en niños y de diarrea infantil en todo el mundo es el rotavirus grupo A. Produce una gastroenteritis más grave (con más deshidratación en ingresos hospitalarios).

Es un virus ARN de doble cadena.

A pesar de las medidas higiénicas y sanitarias, el rotavirus sigue produciendo una alta morbilidad. La vacunación es la única estrategia con posibilidades para su prevención.

La vacuna disponible en España es pentavalente bovina-humana reordenada (se recombinan genéticamente las cepas del rotavirus bovino WC3 y el rotavirus humano).

Existe otra vacuna atenuada humana, no comercializada en España.

Calendario vacunal DEL ADULTO recomendado por el grupo de enfermedades infecciosas del PAPPS de la SEMFYC:

	Tétanos, difteria	Gripe	Neumococo	Triple vírica ^a	Hepatitis A	Hepatitis B	Haemophilus influenzae B y meningococo C ^c	Varicela
Adultos < 65 años ^a	X	R(1)	R(2)	Personal sanitario y nacidos después de 1966	R(3)	R(4)		Personal sanitario
> 65 años	X	X	X					
Mujer edad fértil	X			X				
Embarazo 2.º y 3.º trimestres ^d	X	X						
Inmunodeprimidos grupo A	X	X	X					
Inmunodeprimidos grupo B	X	X	X					
Inmunodeprimidos grupo C	X	X	X				R(5)	

Grupo A: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Grupo B: inmunosupresión severa no VIH.

Grupo C: déficits inmunológicos limitados, incluido esplenectomizados.

^aComprobar calendario vacunal en < 18 años.

^bSe recomendará en adultos nacidos con posterioridad a 1966, sin evidencia de vacunación o enfermedad, según las recomendaciones de cada comunidad autónoma.

Se recomienda a todo el personal sanitario sin evidencia de vacunación o enfermedad. Se hará un esfuerzo para vacunar a todas las personas procedentes de países donde

la vacuna triple vírica tiene un uso limitado. Recomendar evitar el embarazo durante 1 mes tras la administración de la vacuna.

^cSe utilizará vacuna meningococo C conjugada según las recomendaciones de cada comunidad autónoma en < 20 años. En inmunodeprimidos puede valorarse el uso de esta vacuna. También estaría indicada en contactos de casos con enfermedad y viajeros a zonas de elevada endemia.

^dEn caso de pertenecer a un grupo de riesgo se puede administrar en el primer trimestre.



R(1): riesgo de gripe

- Patología cardiovascular, pulmonar o metabólica de evolución crónica.
- Personal de servicios públicos.
- Personal sanitario, de residencias de ancianos y de hospitales de pacientes crónicos.
- Cuidadores o convivientes de personas de riesgo.

R(2): riesgo de neumococo

- Patología cardiovascular, pulmonar o metabólica de evolución crónica.
- Asplenia anatómica o funcional.
- Insuficiencia renal.
- Cirrosis hepática.
- Diabetes mellitus.
- Alcoholismo.
- Fístulas de líquido cefalorraquídeo.
- Susceptibles o portadores de implantes cocleares

R(3): riesgo de hepatitis A

- Viajeros a zonas endémicas.
- Homosexuales y heterosexuales con prácticas de alto riesgo (oral-anal).
- Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).
- Receptores de transfusiones o hemoderivados de manera repetida.
- Trabajadores en contacto con aguas residuales no tratadas.
- Personal de guarderías.
- Personal de centros sanitarios y de día.
- Contactos domésticos con personas infectadas.
- Hepatopatías crónicas incluidas hepatitis B y C.
- Manipuladores de alimentos.

- Enfermos mentales institucionalizados.
- Candidatos a trasplantes de órganos.
- Personal de laboratorio que manipule virus A o trabajo con primates.
- Personal militar.

R(4): riesgo de hepatitis B

- Contactos íntimos o convivientes de portadores de HBsAg.
- Residentes y trabajadores en instituciones para disminuidos mentales.
- Reclusos y personal de instituciones penitenciarias.
- Homosexuales y heterosexuales con múltiples contactos.
- Personas con enfermedades de transmisión sexual de repetición y sus parejas.
- Hepatopatías crónicas incluida hepatitis C.
- Personas que viajan a países endémicos por más de 6 meses, o por menos tiempo si prevén tener relaciones sexuales.
- Receptores de transfusiones o hemoderivados de manera repetida.
- Insuficiencia renal preferentemente en fases iniciales, y pacientes en hemodiálisis.
- Trabajadores de salud y servicios públicos relacionados.
- UDVP.
- Parejas sexuales de UDVP.
- Personas que practican punciones percutáneas (tatuajes, acupuntura, *piercing*, etc.).
- Grupos étnicos con elevada prevalencia y emigrantes de zonas de alta endemia.

R(5): Riesgo de *Haemophilus influenzae* y *meningococo C*

- Asplenia anatómica o funcional.

1. Inmunidad adquirida

El ser humano dispone de una serie de elementos de inmunidad innata (barreras dermocutáneas, sistema del complemento, citoquinas, fagocitos, células NK...) y de otros de inmunidad adquirida o adaptativa (anticuerpos, linfocitos B y T). Dentro de la inmunidad adquirida contemplamos las siguientes:

A. INMUNIDAD ACTIVA:

Se desarrolla por el propio paciente.

- ESPONTÁNEA: Infección o enfermedad.
- ARTIFICIAL: Vacunas.

B. INMUNIDAD PASIVA:

Consiste en la administración al individuo sano susceptible de anticuerpos producidos en otro huésped con el objeto de proporcionarle una protección inmediata aunque temporal (MIR).

- ESPONTÁNEA: Materna (transplacentaria o lactancia).
- ARTIFICIAL: Inmunoglobulinas, sueros.



© Curso Intensivo MIR Asturias

Consiste en la administración al individuo sano susceptible de anticuerpos producidos en otro huésped con el objeto de proporcionarle una protección inmediata aunque temporal.

El término de inmunización es más amplio que el de vacunación y hace referencia al proceso de inducción o provisión de inmunidad artificial (MIR).

2. Vacunas (activa artificial)

2.1. Clasificación

A. SEGÚN COMPOSICIÓN:

- MONOVALENTES:** Contra un solo tipo antigénico. Ej: Hib, VHB.
- POLIVALENTES:** Necesarias cuando la especie se subdivide en varios tipos antigénicos que no inducen respuesta inmunitaria cruzada. Ej: antineumocócica (23 serotipos), antimeningocócica (A, C, Y, W-135) polio oral (1,2,3).
- VACUNAS COMBINADAS:** Se asocian antígenos de distintas especies. Disminuyen los costes y facilitan la accesibilidad de la población. [Combinada: varias especies (bichos diferentes) ≠ polivalente: varias Ags (de mismo bicho)]. Ej: DTP (difteria-tétanos-tos ferina) y triple vírica (parotiditis-sarampión-rubeola).

B. CRITERIOS SANITARIOS:

La clasificación sanitaria de las vacunas se basa en los objetivos epidemiológicos que se pretenden alcanzar con la aplicación de las vacunaciones a la población (MIR):

- SISTEMÁTICAS:** Se administran de forma generalizada a toda la población. Su aplicación tiene por objeto obtener inmunidad individual y de grupo o colectiva (MIR), con el fin de conseguir el control y la eliminación de la enfermedad. Son ejemplos posibles de enfermedades inmunoprevenibles: sa-

rampián-rubeola-parotiditis, poliomiélitis (oral), tos ferina, difteria y hepatitis B (contagio directo y reservorio exclusivamente humano). También se incluyen la antitetánica (MIR) y anti-Haemophilus influenzae b (Hib).

MIR 00 Familia (6689): Con relación a las características generales de las vacunas, es FALSO que:

- El término de inmunización es más amplio que el de vacunación y hace referencia al proceso de inducción o provisión de inmunidad artificial.
- La inmunización pasiva consiste en la administración al individuo sano susceptible de anticuerpos producidos en otro huésped con el objeto de proporcionarle una protección inmediata aunque temporal.
- La clasificación sanitaria de las vacunas se basa en los objetivos epidemiológicos que se pretenden alcanzar con la aplicación de las vacunaciones a la población.
- La vacuna antitetánica es una vacuna sistemática que tiene como objetivo proteger a la comunidad y no una protección individual.*
- La inmunidad de grupo o de rebaño es la resistencia de un grupo a la difusión de un agente infeccioso como consecuencia de la resistencia específica a la infección de la elevada proporción de los miembros individuales del grupo.

b. **NO SISTEMÁTICAS:** No se administran de forma generalizada a toda la población, por pretender una inmunidad exclusivamente individual. Se administra a personas de riesgo. Ejemplos: fiebre tifoidea, BCG, meningocócica A y C, cólera, gripe, rabia, fiebre amarilla, variacela, hepatitis A, poliomiélitis (inactivada).

C. CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS:

Es la clasificación más importante y recoge la actividad inmunógena y forma de obtención de las diferentes vacunas: a) inactivadas (muertos), b) atenuadas (vivos) y c) obtenidas mediante ingeniería genética.

2.2. Vacunas inactivadas

A. CARACTERÍSTICAS:

- Carece de poder patógeno, pero conserva capacidades antigénicas.
- Sólo confieren inmunidad humoral, sin memoria inmunitaria y proporcionando una respuesta mucho menos intensa (MIR) que la infección natural o que las vacunas con microorganismos atenuados.
- Requieren la administración de varias dosis en la primovacuna más posteriores recuerdos para conseguir una protección eficaz.



Las vacunas inactivadas se forman de microorganismos muertos, de cuyas fracciones nos servimos para producir inmunidad. Sólo confieren inmunidad humoral, y suele ser de corta duración, necesitando recuerdos.

B. TIPOS:

Según procedimiento de obtención y composición de la vacuna:

a. MICROORGANISMOS TOTALES:

Microorganismo muerto pero íntegro. Necesarias cuando no se conoce el antígeno inmunizante o su purificación no es satisfactoria.

Ej: tos ferina, poliomiélitis tipo Salk, anticolérica, ciertas antigripales, antirrábica.



b. TOXOIDES O ANATOXINAS (VACUNAS ANTITÓXICAS):

Inducen la formación de anticuerpos antitoxinas. Se obtienen sometiéndolo a las exotoxinas correspondientes a tratamiento con formaldehído y adsorbiéndolas sobre partículas de hidróxido de aluminio que actúan como portadoras.

Ej: antitetánica y antidiftérica. [No se han logrado vacunas antitoxicas eficaces contra las endotoxinas de especies gramnegativas debido a que pierden su poder inmunógeno al ser tratadas]

c. ANTÍGENOS PURIFICADOS O SINTÉTICOS:

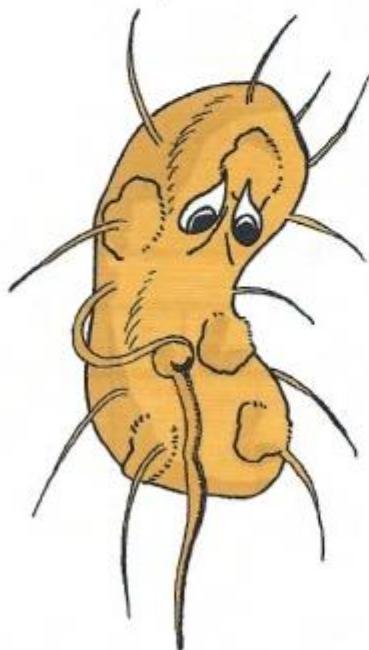
Se obtienen mediante purificación de los antígenos inmunizantes o bien mediante su reproducción por técnicas de ingeniería genética (clonación mediante recombinación de ADN). La vacuna resultante contiene sólo parte de la estructura del microorganismo correspondiente.

Ej: vacunas antineumocócica, anti-meningocócica (contra serogrupos A, C y otros), y anti-Haemophilus influenzae B (a partir de polisacáridos capsulares purificados). Ciertas vacunas antigripales se obtienen a partir de virus fraccionados y contienen los antígenos hemaglutinina y neuraminidasa. La vacuna antihepatitis B de uso actual se produce mediante la clonación del antígeno HBsAg en células de levadura.

2.3. Vacunas atenuadas (organismos vivos)

A. CARACTERÍSTICAS:

1. Tienen capacidad de multiplicarse en el organismo receptor, estimulando respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares, de intensidad y duración mayor que las inactivadas.
2. Frecuentemente reproducen de manera atenuada el cuadro clínico que se pretende evitar
3. Inmunidad de por vida: no requieren dosis de recuerdo. Así mismo, algunas de estas vacunas tienen capacidad para estimular respuesta inmunitaria local en el asiento de la infección natural (Ejemplo: vacuna oral de la poliomielitis).
4. Las cepas mutadas han de ser:
 - Estables (incapaces de recuperar su poder patógeno).
 - No transmisibles a contactos del sujeto vacunado.
 - Inmunógenas.
 - Puras (no contaminadas por otros microorganismos).



Las vacunas atenuadas se forman con microorganismos vivos, con capacidad para multiplicarse, pero muy debilitados: sin poder patógeno. Estimulan un tipo de inmunidad más potente y duradero, que suele producir inmunidad de por vida.

Ej: a) virus: parotiditis, sarampión, rubeola, varicela, poliomielitis oral y fiebre amarilla; y b) bacterias: antituberculosa (BCG) y la antitifoidea oral.

B. CONTRAINDICACIONES:

1. Inmunodeprimidos, tratamientos con corticoides, inmunosupresores o radioterapia.

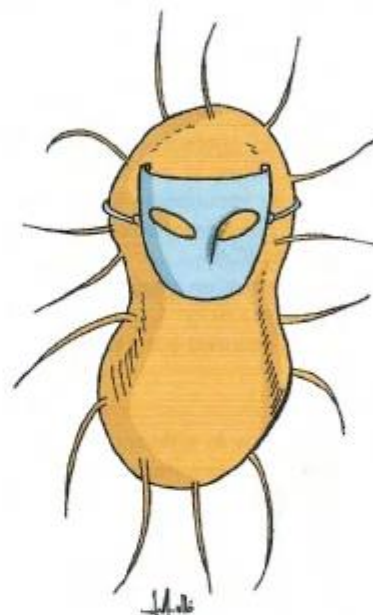
2. Embarazadas, por la posible vulnerabilidad del feto.

Otro problema que plantean son las exigencias para su conservación, sin discontinuidades en la cadena de frío.

2.4. Vacunas obtenidas por ingeniería genética

Diversas vacunas contra especies víricas y bacterianas basadas en tecnología de ADN recombinante están actualmente siendo desarrolladas. Constituyen una nueva generación de vacunas y una verdadera revolución en el mundo de las inmunizaciones, que es ya parte del presente, en forma de la vacuna de la hepatitis B, obtenida por antígenos producidos por recombinación genética en levaduras.

La tecnología actualmente disponible en biología molecular permite generar microorganismos recombinantes (mutantes atenuados de forma estable y permanente) y vectores recombinantes (se insertan genes exógenos que sintetizan antígenos específicos desde el punto de vista inmunógeno en microorganismo de baja patogenicidad).



©Curso Intensivo MIR Asturias

En las vacunas recombinantes se utiliza la tecnología del ADN recombinante para que unas especies no patógenas expresen en superficie los antígenos de especies patógenas contra las que interesa inmunizar.

Vacunas víricas	Vacunas bacterianas
ATENUADAS	ATENUADAS
Parotiditis. Sarampión. Rubeola. Polio oral (Sabin). Fiebre amarilla.	Tuberculosis (BCG). Fiebre tifoidea (oral).
INACTIVADAS	INACTIVADAS
• Virus enteros Gripe. Polio i.m. (Salk). Rabia. Hepatitis A.	• Bacterias completas Tos ferina (clásica). Cólera. Fiebre tifoidea (clásica).
• Antígenos purificados Gripal fraccionada.	• Toxoides Tétanos. Difteria.
• Antígenos obtenidos por técnicas del DNA recombinante VHB	• Polisacáridos capsulares Antineumocócica (23 st). Anti-H. influenzae B. Anti-meningocócica (A, C, Y, W-135). • Proteínas purificadas Tos ferina acelular.

3. Programas de vacunación

3.1. Elementos

A. VACUNAS QUE SE DEBEN INCLUIR:

Se determinan en base a las características epidemiológicas de la enfermedad (incidencia, letalidad, complicaciones, cadena epidemiológica) y las propiedades de la vacuna (ser de elevada eficacia: ↑% de seroconversiones, n° limitado de dosis y estado inmunitario duradero).

B. POBLACIÓN DIANA:

Debe contraponerse: a) el riesgo de contraer la enfermedad y sus complicaciones frente a b) los beneficios e inconvenientes de la vacunación.

Pueden administrarse: a toda la población (sistemáticas), a determinados grupos de riesgo: por edad (triple vírica), sexo (rubéola en niñas de 11 años en antiguos calendarios (MIR)), profesión (antihepatitis en personal sanitario)...

C. ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN:

a. PROGRAMA CONTINUADO DE VACUNACIONES:

Cualquier persona que deba ser vacunada contacta con su Equipo de Atención Primaria. Ej: calendario vacunal.

b. CAMPAÑAS DE VACUNACIÓN:

Se utiliza ante limitación de recursos materiales y de personal. Se procede de forma puntual y/o periódica a la administración de las dosis sobre la población diana. Inconvenientes: una campaña de vacunación tiene menor accesibilidad y cobertura que un programa continuado.

c. ACTUACIONES ESPORÁDICAS:

Para ciertos tipos de vacunas en situaciones epidemiológicas especiales. Ej: antimeningocócica A ante un brote epidémico en un punto de España, vacunas para viajes internacionales.

3.2. Evaluación

El análisis de la incidencia de la enfermedad antes y después de la aplicación del programa resulta poco efectivo. Se estima que los casos de enfermedades declaradas a las autoridades sanitarias no superan el 3% de las reales.

Generalmente se usan una serie de indicadores: cobertura, captación y eficacia de la vacuna.

A. COBERTURA:

$$\text{Cobertura} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de sujetos vacunados}}{\text{Población diana}} \cdot 100$$

Mediante ella se valora habitualmente la eficacia de los programas. En términos generales, el objetivo inicial de cobertura es sea de 80% de la población diana.

B. CAPTACIÓN:

$$\text{Captación} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de sujetos que han recibido alguna dosis}}{\text{Población diana}} \cdot 100$$

Para una buena eficacia del programa debe coincidir con la cobertura.

C. EFICACIA DE LA VACUNA:

$$\frac{\text{Incidencia en no vacunados} - \text{incidencia en vacunados}}{\text{Incidencia en no vacunados}} \cdot 100$$

3.3. Calendario vacunal español

El control de las enfermedades infecciosas se encuentra actualmente descentralizado en España, existiendo algunas variaciones del calendario de vacunación según distintas Comunidades Autónomas. Se toma como referencia el calendario de vacunaciones sistemáticas recomendado por el Ministerio de Sanidad y Consumo. El calendario más reciente es de 10 de octubre de 2014, aunque es inminente la publicación de una nueva actualización. Muchas Comunidades Autónomas utilizan otros más actualizados.

Para recordar el calendario vacunal he aquí una serie de consejos:

- Memoriza todas las vacunas incluidas. Recuerda que hay "dos Bes y una C" (Haemophilus B, Hepatitis B y Meningococo C) (Regla mnemotécnica = BBC)
- La mayoría de vacunas se administran a los 2, 4, 6 y 15 meses.
- La triple vírica, al ser de virus vivos, no puede darse tan pronto (los anticuerpos maternos transmitidos vía transplacentaria durante el embarazo anularían la vacuna) y hay que esperar al año de edad.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL

Calendario recomendado para el año 2014

VACUNAS	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Polio(sial)itis		VP11	VP12	VP13			VP14								
Difteria-Tétanos-Perтусis		DTPa1	DTPa2	DTPa3			DTPa4			dTpa					Td
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-Rubéola-Parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B ⁽¹⁾	HB1 ⁽²⁾	HB2 ⁽²⁾		HB3 ⁽²⁾											
Meningitis Meningocócica C ⁽³⁾			MenC1 ⁽³⁾		MenC2								MenC3		
Varicela ⁽⁴⁾															VZ ⁽⁴⁾
Virus del Papiloma Humano ⁽⁵⁾															VHP ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.

⁽²⁾ Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

⁽³⁾ Personas que reflexan no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

⁽⁴⁾ Vacunar solo a las niñas con pauta de 2 ó 3 dosis según la vacuna utilizada.

Calendario de vacunas de la asociación española de pediatría 2012

Vacuna	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	4-6	11-14
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tos ferina ²		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		Td pa	Td pa
Poliomielitis ³		VPI	VPI	VPI		VPI			
Haemophilus influenzae tipo b ⁴		Hib	Hib	Hib		Hib			
Meningococo C ⁵		MenC	MenC		MenC				
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano ⁸									PVH3 d
Rotavirus ⁹		RV 2 ó 3 dosis							
Varicela ¹⁰					Var		Var		
Gripe ¹¹					Gripe				
Hepatitis A ¹²						HA 2 dosis			

Sistemática
 Recomendado
 Grippos de riesgo

RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA VACUNACIÓN:

1. Se recomienda aprovechar cada acto vacunal para poner el máximo número de dosis posible. Así se evita la aparición de bolsas de población sin vacunar.
2. Respetar el plazo mínimo estipulado entre dos dosis. Si la segunda dosis se pone antes de tiempo no cuenta (no se considera inmunógena) y hay que repetirla a su momento.
3. Todas las vacunas de antígenos inactivados pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo entre ellas.
4. Dos vacunas parenterales atenuadas se deben administrar a la vez, o bien separadas al menos cuatro semanas.
5. Insistir a los pacientes en la importancia del "carné vacunal" como registro personal.

3.4. Consideraciones especiales

MENOR DE 18 AÑOS SIN REGISTRO VACUNAL PREVIO

Edad	DTP	Polio Parenteral	Triple Vírica	Hepatitis B	H Influenzae B	Meningococo C	Varicela
<2 años	4 dosis: DTPa 0, 2, 4, 12 meses	4 dosis: 0, 2, 4, 12 meses	2 dosis: - a partir de los 15 meses - entre 3 y 6 años	3 dosis: 0, 2 y 6 meses	2-6 meses: 4 dosis 7-12 meses: 3 dosis >12 meses: 1 dosis	2-12 meses: 2 dosis separadas por lo menos 2 meses. Dosis de recuerdo a los 15-18 meses >12 meses: 1 dosis única	
2-6 años	4 dosis: DTPa 0, 2m, 12m, 24m	4 dosis: 0, 2m, 12m, 24m	2 dosis: 0, 3-6 años*	3 dosis: 0, 1-2m, 6m*	<5 años: 1 dosis >5 años: No	1 dosis	
7-18 años	3 dosis Td: 0, 1m, 6-12m***	3 dosis: 0, 1m, 6m	2 dosis: 0, 1m	3 dosis: 0, 1m, 6m		1 dosis**	1 dosis a los 11-13 años*

*Se seguirán las recomendaciones al respecto de cada CCAA.

** El Ministerio de Sanidad y Consumo recomienda una dosis a los menores de 20 años no vacunados.

*** Recuerdo cada 10 años a partir de la dosis de los 14 años o a partir de la última dosis.

B. INTERRUPCIÓN DEL CALENDARIO VACUNAL:

Se aconseja reanudar sin partir del principio, para evitar un posible incremento efectos secundarios (especialmente atenuados).

C. VACUNACIONES EN ADULTOS:

En población adulta sana se debe administrar:

- a) Vacuna antisarampiónica y antiparotidítica: a todos los adultos no inmunizados (MIR).
- b) Vacuna antirubeólica: a todas las mujeres no vacunadas, susceptibles y en edad fértil, garantizando la ausencia de embarazo en el momento de la inmunización y en los tres meses siguientes.

- c) Vacuna antitetánica: se debe acompañar de vacuna antidiférica tipo adulto (cada 10 años) (MIR). Los sobrevivientes de un tétanos no están inmunizados por haber padecido la enfermedad, y deben también ser vacunados.

MIR 00 (6930): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con las recomendaciones internacionales de expertos sobre inmunizaciones en la edad adulta?:

1. Todos los individuos de 65 años o más y los que pertenecen a determinados grupos de alto riesgo deben recibir la vacuna antineumocócica por lo menos una vez.
2. Todos los individuos de 65 años o más y los que pertenecen

a determinados grupos de alto riesgo deben recibir una dosis anual de vacuna antigripal.

- Se debe proponer la vacunación anti-hepatitis B a los homosexuales activos de sexo masculino.
- Todos los adultos deben recibir refuerzos de toxoides tetánico y diftérico, por lo menos cada cinco años.*
- Se debe indicar vacuna antisarampionosa y antiparotídica a los adultos sin evidencia de inmunidad.

D. INMUNODEPRESIÓN:

Contraindican la administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados (3MIR).

Las recomendaciones del grupo de trabajo de enfermedades transmisibles del PAPPS se establecen teniendo en cuenta tres grupos de pacientes:

- **Grupo A:** Personas infectadas por VIH.
- **Grupo B:** Personas con inmunosupresión severa no relacionada con el VIH. Este grupo incluiría a los pacientes afectados de déficits inmunológicos congénitos, leucemias, linfomas, neoplasias, pacientes en tratamiento con quimioterapia y radioterapia, corticoides a dosis altas (mayores o iguales a 20mg/día de prednisona durante dos o más semanas). Si se administra una vacuna 2 semanas antes o durante un tratamiento inmunosupresor, debe considerarse que la persona no está inmunizada y hay que vacunarla 3 meses después de finalizar el tratamiento. En caso de trasplantes alogénicos, las vacunas de virus vivos están contraindicadas en los 2 años siguientes al mismo.
- **Grupo C:** Personas con trastornos que causan déficit inmunológicos limitados (asplenia, insuficiencia renal, cirrosis hepática, alcoholismo...). Las vacunas requeridas están en función de la patología de base. En ocasiones, se precisan dosis más elevadas o de recuerdo más frecuentes, pero no hay ninguna vacuna contraindicada, por lo que se deben administrar las vacunas según el esquema habitual.

Las vacunas con gérmenes inactivados, toxoides y vacunas de polisacáridos no implican ningún riesgo para los inmunodeprimidos. La vacunación se debe realizar lo antes posible en el curso de la enfermedad, o antes de que se produzca, en aquellos casos en que se prevea que se alterará la capacidad de respuesta inmunitaria del paciente (quimioterapia, esplenectomía, etc.).

En general, en caso de inmunosupresión está contraindicada la administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados (3MIR).

Están contraindicadas en los grupos A y B las siguientes vacunas:

- BCG
 - Fiebre Tifoidea oral
 - Cólera oral
 - Fiebre Amarilla
- Se pueden administrar, si están indicadas, las vacunas:

- Cólera parenteral
- Fiebre Tifoidea parenteral
- Rabia

E. INFECCIÓN POR VIH:

Las personas infectadas por el VIH tienen algunas características especiales que condicionan su respuesta a las vacunas y se tendrán en cuenta para elegir el momento de administración de las vacunas:

- La respuesta celular y humoral a los antígenos está *inversamente relacionada con el número de linfocitos CD4* del paciente. Por tanto, las vacunaciones indicadas deben iniciarse en cuanto se establezca el diagnóstico de infección VIH. Sin embargo, si la identificación ha sido tardía y el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 200 por μl , se valorará tratar previamente al paciente con terapia antirretroviral para intentar mejorar su situación inmunológica. Si el paciente está recibiendo terapia antirretroviral sería prudente retrasar la administración de la vacuna hasta que el sistema inmune se haya restablecido.
- Dado que la magnitud y duración de la inmunidad vacunal suele ser menor, se planteará la revacunación activa de estas personas con determinadas vacunas.
- En general, los pacientes infectados con VIH no deben recibir

vacunas vivas (víricas o bacterianas), con la única excepción de la vacuna triple vírica y la de la varicela. Estas vacunas podrán aplicarse cuando exista una indicación clara (personas susceptibles a sarampión o varicela) y la persona a vacunar no presente una inmunodepresión grave.

- Debe tenerse en cuenta el entorno del paciente y valorar los riesgos de vacunar a sus convivientes con determinadas vacunas vivas, como la BCG o la polio oral, por la posibilidad de transmisión del virus vacunal. Por otro lado, hay una indicación de vacunación de los convivientes con algunas vacunas para conseguir una protección indirecta de la persona infectada, como con la gripe.
- En algunos casos la vacunación puede producir un aumento transitorio de la carga viral, si bien esa elevación no contraindica completar la vacunación; sin embargo, no está recomendado medir la carga viral hasta un mes después de haber sido vacunado.
- a) *Cumplimentación sistemática del calendario vacunal (MIR)*, Recuerda que ahora se usa siempre vacuna inactiva de Salk tanto en sintomáticos como en asintomáticos. No se recomienda la BCG (antituberculosa) en niños con VIH, allá donde se use la BCG. Los últimos datos ponen de manifiesto que los niños VIH+ que han recibido la vacuna BCG al nacer y más tarde han padecido el SIDA, presentan un mayor riesgo de *becegeitis generalizada* (infección diseminada). Cuando se sepa que un niño está infectado por el VIH, aunque sea de forma asintomática, no se le debe administrar la vacuna BCG.
- b) Vacunación con polio inactiva Salk a hijos sanos de padres VIH+ (los hijos podrían transmitírselo a los padres VIH).

MIR 13 (10188) (189): Varón homosexual de 30 años de edad VIH (+) que participa como voluntario en un centro de ayuda a pacientes con SIDA. Según su historia clínica recibió toxoide diftérico (Td) hace 6 años, la vacuna triple vírica en la infancia y en la adolescencia, y la hepatitis B hace 3 años. Actualmente se encuentra asintomático con un recuento de CD4 superior a 200 $\text{cls}/\mu\text{l}$. ¿Qué vacunas deberíamos recomendarle?

- Gripe estacional, neumocócica, meningitis tetravalente y hepatitis A.*
- Gripe estacional, Td, neumocócica y meningitis tetravalente.
- Meningitis tetravalente, neumocócica y gripe estacional.
- Td, meningitis tetravalente, neumocócica.
- Triple vírica, gripe estacional, neumocócica.

INMUNIZACIONES DE RUTINA EN EL NIÑO VIH.

- Mantener sin cambios las vacunas de DTPa/Td, Haemophilus B, y triple vírica (en ésta valorar según grado de inmunodepresión).
- Si hay que vacunar de polio utilizar la VPI (Salk)
- Vacuna antigripal desde los 6 meses, por lo menos en niños VIH+ sintomáticos y vacunar los contactos familiares de niños VIH+ asintomáticos.
- Vacunar frente a neumococo a partir de los 2 años con revacunaciones cada 3-5 años. La vacuna conjugada podría darse desde los 2 meses.
- Vacuna de Hepatitis B se administrará a todos los niños, sobre todo si tienen riesgo de adquirir la hepatitis B.
- La vacuna de la varicela se debe evaluar en los casos confirmados de niños con VIH positivo, en función del estado de su sistema inmune.
- BCG contraindicada salvo en casos muy excepcionales (exposición inevitable y mantenida a bacilíferos y que no podemos administrar tuercolostáticos...)
- Si se exponen a un sarampión o varicela, deben recibir Ig inespecífica (0,25 ml/kg en asintomáticos y 0,5 ml/kg en sintomáticos) o antivariela-zóster, respectivamente, salvo que hayan recibido Ig en las últimas 3 semanas. En heridas de alto riesgo de tétanos se administrará Ig antitetánica independientemente del estado vacunal.



© Curso Intensivo MIR Asturias

En un niño con infección asintomática por VIH ha de cumplimentarse el calendario vacunal, sustituyendo la vacuna Sabin por la Salk y no administrando en ningún caso la BCG.

MIR 10 (9491): En un niño con una inmunodepresión severa por un cuadro linfoproliferativo. ¿Cuál de las siguientes vacunas estaría contraindicada?

1. Triple vírica (sarampión/rubeola/parotiditis).*
2. Hepatitis B.
3. DTPa (difteria/tetanos/pertussis acelular).
4. Gripe.
5. Antineumocócica.

F. EMBARAZO:

Las vacunas de virus vivos están contraindicadas en general (4MIR), como son las vacunas contra sarampión (2MIR), parotiditis, rubéola (2MIR) y varicela. Son excepciones las vacunas contra la polio y fiebre amarilla, que se pueden administrar si el riesgo de exposición es elevado.



© Curso Intensivo MIR Asturias

El embarazo contraindica las vacunas atenuadas (triple vírica, varicela...).

Las embarazadas pueden recibir con seguridad los toxoides antitetánico y antidiftérico. Es importante la protección contra el tétanos materno y neonatal (MIR). En caso de indicación, también son seguras algunas otras vacunas inactivadas (hepatitis B (MIR), gripe, antineumocócica, antimeningocócica, poliomielitis tipo Salk, anticolérica, antirrábica).

Aunque no tengan potencial teratogénico, la tos ferina (MIR) y

la difteria son de uso restringido en el embarazo debido a las reacciones sistémicas o problemas de tolerancia que puedan presentar.

La lactancia no contraindica ninguna vacuna, inactivas o atenuadas, ni por el niño ni por la madre.

MIR 13 (10233) (234): ¿Cuál de las siguientes vacunas parenterales está contraindicada durante el embarazo?

1. Vacuna frente al tétanos.
2. Vacuna frente al sarampión.*
3. Vacuna frente a la tos ferina.
4. Vacuna frente a la hepatitis B
5. Vacuna frente a la gripe.

G. VACUNACION DE POBLACION INMIGRANTE

Habrá que vigilar especialmente la población procedente de países donde ciertas enfermedades como la varicela no son infección frecuentes en la edad infantil, y pueden desarrollar cuadros clínicos graves. Igual cuidado hay que poner con la rubeola en mujeres en edad fértil.

En caso de no conocerse el estado de vacunación, se administrarán:

1. Difteria y tétanos: Se administrarán tres dosis de vacuna, las dos primeras con un intervalo de un mes; la tercera puede administrarse de 6-12 meses después de la segunda. (MIR)
2. Triple vírica (Sarampión-Paperas-Rubeola). Administrar una dosis, ya que en la mayoría de países de origen sólo se vacuna del sarampión. (MIR)

Se administrará poliomielitis inactivada (VPI) a procedentes de países con polio o con poliovirus circulantes a partir de la vacuna Sabin atenuada. Dos dosis con un intervalo de un mes y una tercera a los 12 meses de la segunda (es decir no de forma sistemática).

MIR 06 (8499): A una paciente inmigrante de 23 años sin antecedentes patológicos relevantes, que proviene de Rumania y que no recuerda si ha sido vacunada, ¿qué vacunas le administraría?

1. Solamente la del tétanos porque ya no es una adolescente.
2. Tétanos y difteria.
3. Tétanos, difteria y triple vírica.*
4. Tétanos, difteria, triple vírica y polio oral.
5. Tétanos, difteria, triple vírica y polio inactivada.

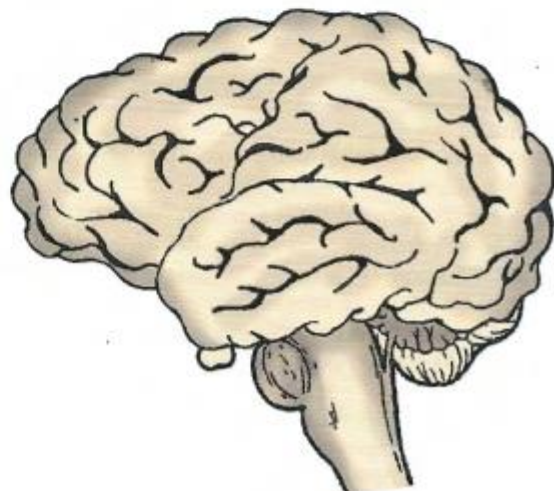
3.5. Contraindicaciones

A. FIEBRE:

Evitar administrar vacunas en el curso de enfermedad febril aguda y su convalecencia (2MIR). Si se trata de enfermedad exantemática, no administrar vacuna antisarampiosa hasta pasados dos meses desde el inicio del exantema.

B. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS EVOLUTIVOS:

Los antecedentes de episodios convulsivos o encefalopatía contraindican la vacunación contra tos ferina o fiebre amarilla.



Los trastornos neurológicos evolutivos son contraindicación de la vacuna de la tos ferina y fiebre amarilla.

C. TUBERCULOSIS ACTIVA NO TRATADA.

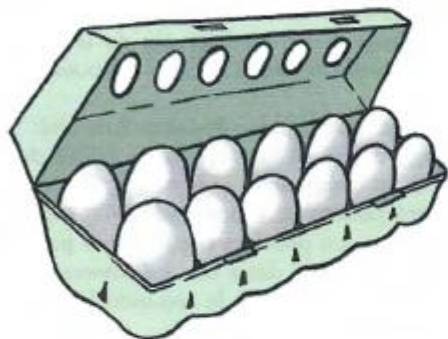
Triple vírica

D. CORTICOIDES EN DOSIS ALTAS DE FORMA PROLONGADA:**Contraindican las vacunas atenuadas (2MIR).**

- Vacunas de virus vivos. El empleo de corticosteroides sistémicos por períodos breves (< 2 semanas) o por vía tópica o inhalada no contraindica su empleo.
- En pacientes que reciben corticosteroides a dosis altas (de 2 mg/kg/día ó 20 mg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros corticoides) durante más de 2 semanas se aconseja esperar un mes tras la terminación del tratamiento (o reducción de la dosis) antes de administrar vacunas de virus vivos.
- Vacunas inactivadas y toxoides. No están contraindicadas en pacientes que reciben dosis altas y prolongadas de corticosteroides pero la inmunosupresión puede originar una respuesta subóptima a la vacunación.

E. HIPERSENSIBILIDAD A PROTEÍNAS DEL HUEVO:

Contraindica las vacunas contra gripe, (2MIR) y fiebre amarilla (es su medio de cultivo). Sarampión, parotiditis (triple vírica) no están contraindicadas(1).



©2010 Instituto MIR, Agosto 2009

En pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo están contraindicadas las vacunas de la gripe y fiebre amarilla. No la triple vírica.

F. REACCIÓN IMPORTANTE A UNA DOSIS DE DTP:

Evitar en lo sucesivo el componente anti-B. pertussis y continuar vacunando contra tétanos y difteria.

G. EDAD:

- * No vacuna de bacteria completa contra tosferina a partir de los 18 meses (MIR).
- * A partir de los 6 años, se recomienda utilizar el toxoide anti-diférico tipo adulto.
- * La vacuna antipoliomielítica oral supone en adultos un riesgo ligeramente mayor de desarrollar enfermedad paralítica. (Recuerda que actualmente no se emplea en la Unión Europea la vacuna atenuada de Sabin)

**repeMIR**

Las vacunas de virus vivos están contraindicadas en general durante el embarazo: Parotiditis-Sarampión-Rubeola-Varicela. (6+)

NO CONTRAINDICAN VACUNACIÓN

- Lactancia.
- Convivencia con una mujer embarazada (MIR).
- Febrícula o fiebre menor de 38,5°C.
- Epilepsia estable. Convulsiones febriles.
- Diarrea. Si se administra una dosis de vacuna oral de la poliomielitis durante un episodio diarreico, se debe ignorar esa dosis al completar la vacunación.
- Haber padecido la enfermedad para la que se vacuna.
- Malnutrición: Es muy importante vacunar a niños malnutridos.
- Enfermedades crónicas (diabetes, cardiopatías, insuficiencia renal...). No son en general una contraindicación, salvo en periodos de descompensación clínica.
- Corticoides a dosis débiles
- Estar tomando antibióticos.
- Administración concomitante de otra vacuna (MIR).

La vacuna...	Está contraindicada en...
Tos ferina	Trastornos neurológicos evolutivos
Fiebre amarilla	
Atenuadas o vivas	Déficit inmunitario Embarazo Corticoides a dosis altas y en curso prolongado
Triple vírica	Inmunosupresión Embarazo
Antigripal	
Sarampión	Menores de 1 año
Rubeola	
Parotiditis	
Antipertusis	>5-6 años, no recomendada en >18m
Poliomielitis oral (Sabin)	Adultos, inmunodeprimidos, embarazadas y niños sanos con padres infectados por VIH
En general	Enfermedades infecciosas febriles agudas

4. Principales vacunas**4.1. DTP****A. DIFTERIA**

Compuesta a base de toxoide diftérico. Se administra junto a la del tétanos y tos ferina vía intramuscular.

No tiene contraindicaciones específicas y sus efectos adversos más frecuentes son reacción local y cuadros febriles. Ocurren raramente en menores de dos años, aumentando su incidencia con la edad.

Su efecto protector dura al menos 10 años, por lo que se recomienda reinmunizar a los adultos cada 10 años mediante toxoide diftérico diluido "tipo adulto" (reduce efectos secundarios) junto a la antitetánica.

B. TÉTANOS

Toxoide, obtenido a partir de la exotoxina de Clostridium tetani. Primovacuna en adultos con tres dosis intramusculares de toxoide: 1ª dosis, 2ª 4 ó 6 semanas después y 3ª 6-12 meses después de la segunda, (2MIR). Toda la población (sistemática) debe estar vacunada.

No tiene contraindicaciones, ni efectos adversos relevantes.

Según el Ministerio de Sanidad (2009) la recomendación ante heridas es la siguiente:

Pauta de actuación en heridas:

Estado vacunal	Herida limpia	Herida tetanígena
< 3 dosis o desconocido	Vacunar o completar vacunación (*)	Vacunar o completar vacunación + IGT
3 ó 4 dosis	Nada (si hace más de 10 años de la última dosis, dar una dosis Td)	Td si última dosis > 5 años.
5 ó más dosis	Nada**	Nada (si hace más de 10 años de la última dosis, valorar dar una dosis en función del tipo de herida)

(*) Consideramos una pauta completa de vacunación la administración de 5 dosis durante la edad adulta o 6 dosis en la infancia.

(**) Ahora no hace falta administrar una dosis, aunque hayan pasado más de 10 años de la última, si la herida es limpia y la pauta de vacunación es completa. Se refuerza la idea de que la vacunación completa ofrece suficiente protección a largo plazo.

MIR 00 (6930): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con las **recomendaciones internacionales de expertos sobre inmunizaciones en la edad adulta?**:

1. Todos los individuos de 65 años o más y los que pertenecen a determinados grupos de alto riesgo deben recibir la vacuna antineumocócica por lo menos una vez.
2. Todos los individuos de 65 años o más y los que pertenecen a determinados grupos de alto riesgo deben recibir una dosis anual de vacuna antigripal.
3. Se debe proponer la vacunación anti-hepatitis B a los homosexuales activos de sexo masculino.
4. Todos los adultos deben recibir refuerzos de toxoides tetánico y diftérico, por lo menos cada cinco años.*
5. Se debe indicar vacuna antisarampionosa y antiparotídica a los adultos sin evidencia de inmunidad.

C. TOS FERINA

A base de bacterias completas de Bordetella pertussis inactivadas químicamente. Se administra conjuntamente con la del tétanos y difteria (DTP).



La "tos ferina" tiene como síntoma fundamental "tosar como una fiera" (crisis incoercibles de tos).

Alta tasa de reacciones locales y fiebre (30-50%) y mínimo riesgo de encefalopatía postvacunal (1/140.000 dosis en los 7 días siguientes a la administración), que puede evolucionar hacia enfermedad neurológica crónica y fallecimiento. Está por ello contraindicada en los trastornos neurológicos evolutivos. No se recomienda en general su uso por encima de los 18 meses de edad, y se contraindica más allá de los 5-6 años. Una alternativa es la vacuna acelular a base de toxoide pertussis (no bacteria completa) y factores de adherencia, que ofrece la misma eficacia y menos efectos secundarios. En algunas comunidades está sustituyendo de forma parcial o total a la vacuna de bacteria completa.

4.2. Poliomielitis

A. TIPOS DE VACUNA:

a. VACUNA ATENUADA VÍA ORAL "VOP" (SABIN):

- a) Trivalente (cubre los tipos 1,2 y 3 de poliovirus).
- b) Inmunidad local¹ (IgA) a nivel intestinal (bloquea la propagación de virus en situación epidémica), inmunidad humoral (IgM e IgG) y celular.
- c) Protección es del 97-100% (probablemente toda la vida).
- d) En los adultos riesgo ligeramente mayor de enfermedad paralítica.
- e) Está contraindicada en inmunodeprimidos y sus contactos (MIR) (contagio intrafamiliar) y en embarazadas. Repetir dosis si cuadro clínico con vómitos y diarrea.

¹ La inmunidad local se induce rápidamente, pueden utilizarse en el control de brotes epidémicos (interrumpiendo la transmisión de virus salvajes en la comunidad).

b. VACUNA INACTIVADA SC/IM "VIP" (SALK):

- a) Trivalente.
- b) Sólo inmunidad humoral (protege al sistema nervioso, pero no al tubo digestivo).
- c) Se puede administrar a adultos e inmunodeprimidos.
- d) Existe un nuevo tipo de vacuna inactivada de potencia aumentada VIPa.²
- e) En el momento actual en España solo se vacuna frente a la poliomielitis con vacuna inactivada (MIR).



La vacuna atenuada SABIN de la poliomielitis está contraindicada en inmunodeprimidos y en sus contactos. La vacuna inactivada SALK puede administrarse en inmunodeprimidos. Existe una vacuna inactivada de potencia aumentada (VIPa).

MIR 05 (8236): En el momento actual, España y la Región Europea han sido declaradas libres de polio desde el 21 de junio del 2002. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

1. En el momento actual en España no se recomienda ya la vacunación antipoliomielítica.
2. En el momento actual en España solo se vacuna frente a la poliomielitis con vacuna atenuada.
3. En el momento actual en España solo se vacuna frente a la poliomielitis con vacuna inactivada. *
4. Desde el año 2002 en España no se vacuna frente a la poliomielitis.
5. En el momento actual en España se vacuna frente a la poliomielitis con un procedimiento secuencial, primero con vacuna inactivada y luego con vacuna atenuada.

4.3. Triple vírica



La "sapo rubia"
Sarampión, Paperas y Rubéola

² Se está empezando a utilizar en EE.UU reservando la VOP tradicional para: brote del virus salvaje, niño que no ha recibido ninguna vacuna, niño <1 año o que una vez a lo largo de su vida...

MIR 09 (9259): En relación con la vacunación con vacuna triple vírica (rubéola-sarampión-parotiditis), ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

1. La vacunación inadvertida de mujeres embarazadas con vacuna triple vírica produce malformaciones congénitas.
2. La vacunación con vacuna triple vírica produce panencefalitis esclerosante subaguda.
3. El calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomienda la administración de 5 dosis de esta vacuna a lo largo de la vida.
4. La vacuna triple vírica es una vacuna combinada constituida por dos vacunas atenuadas y una in-activada (parotiditis).
5. La vacuna triple vírica es una vacuna combinada constituida por tres vacunas atenuadas.*

MIR 12 (9963): En relación a la vacuna del sarampión, todas las afirmaciones siguientes son ciertas EXCEPTO una:

1. En los lactantes vacunados antes de los 12 meses, no se debe contabilizar la dosis administrada, y han de recibir dos dosis adicionales: a los 12-15 meses y a los 4-6 años de edad, respectivamente.
2. La lectura del Mantoux no resulta interferida por la administración de la vacuna dos semanas antes de la prueba.
3. La vacuna puede prevenir o atenuar el curso de la enfermedad cuando se administra a personas no vacunadas, en las 72 horas siguientes a la exposición a un caso de sarampión.
4. La vacunación protege frente al desarrollo de panencefalitis esclerosante subaguda.
5. No está contraindicada en pacientes alérgicos al huevo.

ANULADA

La vacuna del sarampión produce riesgo de panencefalitis esclerosante subaguda en 1 cada millón de vacunados, menor que por padecer sarampión (opción 4 cierta). Según la CDC, la vacuna del sarampión no está contraindicada en alérgicos al huevo (opción 5 cierta), solamente lo están las vacunas de la fiebre amarilla y de la gripe. Como la vacuna es de virus vivos atenuados, los anticuerpos maternos pueden interferir con la vacuna y debe repetirse al año de edad (opción 1 cierta). La vacuna puede producir anergia cutánea y alteración del Mantoux o PPD hasta 6 meses después de administrada. No obstante, según el CDC, puede realizarse el Mantoux el mismo día sin que se espere riesgo de anergia, y si no habría que esperar al menos de 4 semanas. En caso de clara necesidad de hacer el Mantoux, podría hacerse, teniendo siempre en mente la posibilidad de anergia (es decir, que un resultado negativo del Mantoux podría ser un FALSO NEGATIVO). Además existe una posibilidad teórica de que el sarampión pueda activar la tuberculosis, por lo que si se pretende administrar la vacuna a una persona con TBC activa no tratada, debería iniciarse antes el tratamiento antituberculoso. El Ministerio no comunica las razones que toma para anular una pregunta, pero parece que las dudas sobre la alergia al huevo (que antiguamente era considerada como una clara contraindicación) y la falta de anergia cuando la vacuna se administra el mismo día que el Mantoux, son la base de la anulación (ANULADA).

A. SARAMPIÓN

Virus vivos atenuados en cultivo de células de embrión de pollo; habitualmente se administra junto a parotiditis y rubeola (triple vírica, vía subcutánea). Segura y con alto poder inmunógeno >90-95% en un sola dosis (2MIR) que probablemente dura toda la vida.

a. EFECTOS INDESEABLES:

Erupción y fiebre (15% durante 5-12 días tras la vacunación). No existe riesgo sobreañadido de encefalitis ni panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) (MIR).



La vacuna del SARAMPIÓN es Segura y con alto poder inmunógeno (>90-95% en un sola DOSIS) que probablemente dura toda la vida. No produce un riesgo aumentado de encefalitis ni panencefalitis esclerosante subaguda (PEES).

b. CONTRAINDICACIONES:

- * Inmunosupresión
- * Embarazo
- * Enfermedad febril
- * Alergia a neomicina
- * Alergia a gelatina
- * Si exantema: esperar 2 meses.

No es contraindicación la infección por VIH. Puede negativizar la prueba de tuberculina durante unos seis meses (anergia cutánea).

B. RUBEOLA

Virus vivos atenuados. Obtenida mediante cultivo en células humanas. Alto poder inmunógeno >90-95% que probablemente también dura toda la vida. Sus contraindicaciones son superponibles a las de la antisarampionosa. Carece de efectos adversos relevantes.

Su objetivo fundamental es prevenir la rubeola congénita: todas las mujeres en edad fértil deben estar vacunadas. Se debe garantizar la ausencia de embarazo en el momento de la vacunación y en los tres meses siguientes.

C. PAROTIDITIS

Virus vivos atenuados mediante cultivo en células de embrión de pollo. Eficacia del 93% (alta) y protección persistente al menos durante 20 años. Contraindicaciones comunes en las anteriores (triple vírica).

Se debe indicar vacuna antisarampionosa y antiparotidítica a los adultos sin evidencia de inmunidad (MIR).

4.4. Gripe

Vacuna inactivada de virus enteros o fraccionados.

MIR 04 (7977): Todos los siguientes son grupos que deben inmunizarse anualmente con la vacuna de la gripe SALVO:

1. Niños y adolescentes (6 meses a 18 años) en tratamiento crónico con aspirina.
2. Adultos y niños con dolencias crónicas pulmonares cardiovasculares (incluido el asma)
3. Médicos enfermeros y otro personal sanitario.
4. Individuos mayores de 65 años.
5. Mujeres en el primer trimestre del embarazo durante la época epidémica de gripe.*

MIR 07 (8759): Las vacunas frente a la gripe que se utilizan actualmente se caracterizan por:

1. Impedir mediante la inmunidad que generan que aparezca una pandemia.
2. Precisar solo la administración de una dosis a lo largo de la vida.
3. Ser más eficaces en ancianos, ya que responden con títulos de anticuerpos más elevados.
4. Variar su composición antigénica cada año, como consecuencia de la deriva antigénica de los virus gripales A y B.*
5. Disponer de tres subtipos del virus de la gripe A (H3N2, H1N1 y H5N1).

4.5. Hepatitis A

Pertenece a la familia de los PicoRNA virus. Pico quiere decir pequeño (en italiano piccolo).

a) Medidas higiénicas generales:

- Cloración de aguas y tratamiento de vertidos residuales.
- Se inactiva mediante ebullición, por contacto con formaldehído y cloro o con luz ultravioleta.
- No se recomienda el aislamiento entérico de los infectados debido a que los pacientes cuando están ingresados ya no eliminan el VHA o lo hacen en cantidades muy bajas.

b) Inmunoprofilaxis Pasiva: Gammaglobulina humana inespecífica (MIR). Dosis única. Efectiva hasta dos semanas después del contacto.

c) Inmunoprofilaxis Activa: Vacuna de virus enteros inactivados. Se administran 2 ó 3 dosis por vía intramuscular. Vacuna muy segura (ligeras molestias locales en 4%) y eficaz (95% en primera dosis y 99% en segunda dosis). Debe administrarse una dosis de refuerzo a los 6-12 meses de la primera.

No se recomienda en general administrar la vacuna e inmunoglobulinas (inespecífica) al mismo tiempo, ya que puede disminuir la inmunogenicidad, excepto que se requiera una inmunidad rápida (vacuna + Ig G polivalente) en distinto lugar de inyección.

Indicada en personas entre 2-40 años que pertenezcan a estos grupos:

- Viajeros a países en desarrollo.
- Trabajadores expuestos a la hepatitis A (personal sanitario, guarderías, trabajadores con aguas residuales) y familiares o cuidadores en contacto directo con pacientes afectos.
- Otros grupos expuestos: homosexuales, hemofílicos y manipuladores de alimentos.
- Dado el incremento del riesgo de hepatitis fulminante por VHA los pacientes con hepatitis crónica C y B, son candidatos a vacunación (MIR).
- Se consideran protectores títulos de anti-VHA superiores a 20mU/ml.

No se conocen contraindicaciones específicas, salvo las generales a todas las vacunas.



RECORDEMOS

¡Recuerda: a pesar de ser una enfermedad de transmisión oral, la vacuna de la hepatitis A es intramuscular!

4.6. Hepatitis B (VHB)

Pertenece a la familia de los HepaDNAvirus: virus de la HEPATITIS, DNA.

Tiene la siguiente estructura:

- Envuelta lipoproteica (antígeno HBsAg).
- Nucleocápside. En inglés "Core", (antígeno HBcAg).
- DNA (por eso es HepaDNA).
- DNA-pol.

Los MARCADORES más importantes del virus son:

1. HBsAg (Ag significa antígeno). Indica infección actual. Presente en incubación, hepatitis aguda y crónica y portadores asintomáticos. PRIMER marcador detectable en la hepatitis aguda. Precede a la elevación de las transamina-

sas y a los síntomas clínicos.

2. Anti HBs (es decir, anticuerpos contra el antígeno HBsAg). INMUNIZACIÓN. Infección pasada. Indica PROTECCIÓN. Único marcador presente en los vacunados.
3. Anti HBc total. Infección actual o en el pasado.
4. Anti HBc IgM. Infección reciente (aguda). Primer anticuerpo (no marcador) detectable en la hepatitis aguda (el primer marcador es el HBsAg). El factor reumatoide puede dar falsos positivos.

1) Medidas higiénicas generales.

- Desinfección con lejía de materiales manchados con sangre.
- Detección del HBsAg en bancos de sangre.
- Reducción de promiscuidad sexual y uso del preservativo.
- Uso de material médico-quirúrgico desechable.

2) Inmunoprofilaxis Pasiva.

- Gammaglobulina hiperinmune: Reduce la frecuencia de enfermedad clínica pero no previene la infección.
 1. Sexual.
 2. Perinatal: Recién nacido de madre portadora (junto con vacunación) (6MIR).
 3. Postexposición: Contacto sexual esporádico, punción percutánea accidental. (MIR).
 4. Pre-transplante hepático de sujetos HBs Ag positivos.

MIR 10 (9524): Embarazada de 37 semanas con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B positivo. Consulta sobre la pauta a seguir con el recién nacido y si puede lactar. ¿Qué consejo le parece el adecuado?

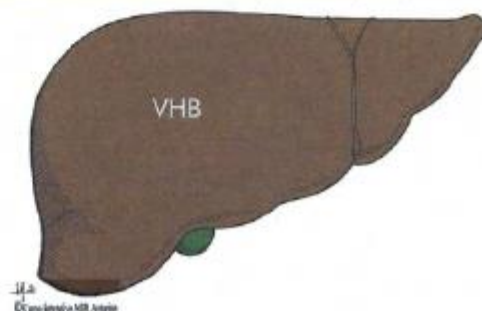
1. Administrar vacuna frente a hepatitis B nada más nacer. Lactancia artificial.
2. Administrar vacuna e inmunoglobulinas al nacer. Lactancia materna a partir del mes.
3. Inmunoglobulinas al nacer y lactancia artificial.
4. Vacuna e inmunoglobulinas al nacer. Alimentación materna.*
5. Alimentación artificial y aislamiento durante 4 semanas.

MIR 09 (9260): En relación con la vacunación con vacuna frente a la Hepatitis B, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

1. Las vacunas frente a la Hepatitis B son vacunas atenuadas.
2. Las vacunas frente a la Hepatitis B utilizan el antígeno del core (AgHBc) obtenido por ingeniería genética como inmunógeno.
3. Las vacunas frente a la Hepatitis B utilizan el antígeno de superficie (AgHBs) obtenido por ingeniería genética como inmunógeno.*
4. La vacunación frente a la hepatitis B no está incluida en el calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
5. Se debe de vacunar frente a la hepatitis B en el caso de heridas sucias.

Responsable en España de cerca del 50% de casos de hepatitis aguda, 25% de hepatitis crónica y 15% de cirrosis hepáticas. Actualmente en España es una endemia moderada. Hoy en día se utiliza la vacuna obtenida por recombinación de ADN, administrada por vía intramuscular.

Primovacuna con tres dosis: un mes entre 1ª y 2ª dosis y una 3ª a los 6 meses de la primera (0,1,6 meses). Pueden duplicarse las dosis en inmunodeprimidos (MIR).



La primovacuna en adultos se administra en 3 dosis, a los 0, 1 y 6

Se detectan niveles protectores de Ac (Anti Hbs) tras 5 años, aunque los efectos de la inmunización parecen ser más duraderos (MIR). Actualmente no se recomienda administrar recuerdos como rutina, a excepción de: a) inmunodeprimidos que hayan perdido los niveles protectores de anticuerpos, y b) sujetos con riesgo de exposición parenteral persistente.

Se dan efectos secundarios locales leves en el lugar de la inyección hasta en el 20% de los vacunados. El embarazo no contraindica esta vacuna, aunque no se recomienda su administración sistemática en embarazadas (2MIR) (salvo riesgo justificable).

MIR 03 (7719): La pauta habitual de 3 dosis de Vacuna anti Hepatitis B a los 0, 1 y 6 meses asegura una respuesta de anticuerpos protectores que se mide a través de:

1. Anti HBc.
2. Anti HBe.
3. Anti HBs.*
4. Anti HC.
5. Anti HA.

INDICACIONES

PRE-EXPOSICIÓN

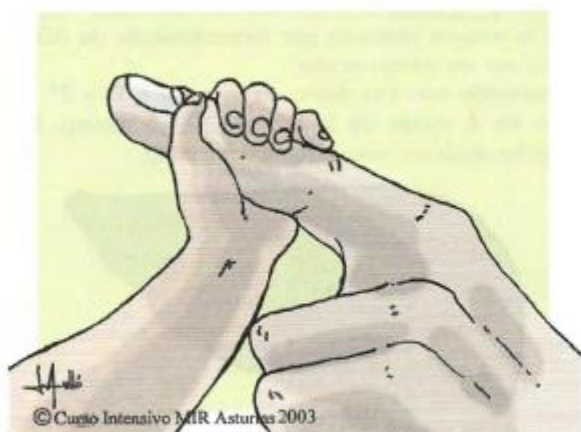
- Personal sanitario y estudiantes de Medicina y Enfermería (2MIR)
- Enfermos sometidos a hemodiálisis, receptores de transfusiones o hemoderivados periódicos (3MIR)
- Personas con punciones cutáneas frecuentes no controladas médicamente (drogadictos intravenosos, etc...) (MIR)
- Personas heterosexuales promiscuas y varones homosexuales (2MIR)
- Pacientes VIH positivos (2MIR)
- Viajeros a zonas con endemidad elevada (MIR)
- Personal penitenciario y reclusos de larga estancia
- Deficientes mentales ingresados en instituciones y personal que trabaja en éstas
- Personas en contacto íntimo con portadores crónicos del VHB

POST-EXPOSICIÓN (Ig+vacuna)

- Lactantes nacidos de madres portadoras (6MIR) en las primeras 12h de vida.
- Exposición percutánea o permucosa accidental a sangre HBsAg positiva (3MIR) (riesgo mayor que VIH y otras hepatitis (MIR))
- Contactos íntimos y compañeros sexuales de personas con infección aguda o crónica por VHB (3MIR)

repeMIR

- La vacuna recombinante no es teratogénica, puede ser administrada durante el embarazo
- Son susceptibles de vacunación anti-hepatitis B todos los individuos anti-HBs negativos en los que no se detecta infección por el VHB.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Los lactantes nacidos de madres portadoras deben ponerse gammaglobulina específica contra el virus de la hepatitis B (VHB) en la sala de partos y la primera dosis de vacuna contra el VHB, que se repetirá al mes y a las seis meses de vida.

MIR 00 (6930): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con las recomendaciones internacionales de expertos sobre inmunizaciones en la edad adulta?:

1. Todos los individuos de 65 años o más y los que pertenecen a determinados grupos de alto riesgo deben recibir la vacuna antineumocócica por lo menos una vez.
2. Todos los individuos de 65 años o más y los que pertenecen a determinados grupos de alto riesgo deben recibir una dosis anual de vacuna antigripal.
3. Se debe proponer la vacunación anti-hepatitis B a los homosexuales activos de sexo masculino.
4. Todos los adultos deben recibir refuerzos de toxoides tetánico y diftérico, por lo menos cada cinco años.*
5. Se debe indicar vacuna antisarampionosa y antiparotídica a los adultos sin evidencia de inmunidad.

MIR 02 (7458): ¿Cuál de los siguientes virus tiene **mayor riesgo de contagiar a una persona sana, no inmunizada previamente, si se pincha con una aguja contaminada con sangre de un paciente infectado?**

1. VIH (virus inmunodeficiencia humana).
2. Virus hepatitis A..
3. Virus hepatitis B.*
4. Virus hepatitis C.
5. Virus hepatitis E.

repeMIR

En recién nacido de madre portadora se administra gammaglobulina y vacuna.

En profilaxis preexposición la tendencia actual es a vacunar tras el nacimiento. Respecto a profilaxis postexposición, el riesgo de infección en un recién nacido de madre portadora (transmisión vertical) oscila entre 10 a 85% y aumenta a lo largo de los primeros 5 años de vida por la posibilidad de transmisión horizontal. No vacunar a personas HBcAc positivo (3MIR) ni Anti HBs (MIR) (inmunización frente a VHB) (MIR).

repeMIR

No se debe vacunar a personas con HBc positivo ya que este marcador indica contacto con el VHB. (3+)



No administrar vacuna antihepatitis B al portador de AntiHBc positivo o Anti HBs.

4.7. Hepatitis C

Virus RNA, que **NO** se integra en el DNA del huésped.

- No hay disponible inmunoprolifaxis pasiva ni activa (MIR).
- Los anticuerpos anti-VHC no son protectores (MIR).
- No son candidatos a donantes de sangre (MIR).
- No compartir objetos de aseo personal (MIR).
- Vacunación de la hepatitis A (MIR) y de la hepatitis B.
- En parejas monógamas no se recomiendan métodos barrera si en promiscuos, ETS... (MIR).
- No es necesario restringir la lactancia materna (MIR).



© Curso Interactivo MIR Asturias

MIR 05 (8028): Mujer de 32 años con antecedentes personales de consumo de drogas vía parenteral hasta hace 4 años, que en una analítica de control se objetiva serología positiva para el virus C de la hepatitis. Serologías para el virus B de la hepatitis y para el VIH negativas. Pareja estable en la actualidad. ¿Cuál de las siguientes medidas **NO aconsejaríamos a ésta paciente?**:

1. Vacunación de la hepatitis A.
2. La lactancia materna.
3. No compartir objetos de aseo personal.
4. Utilizar siempre métodos de barrera en las relaciones sexuales con su pareja.*
5. No donación de sangre.

4.8. Varicela

Vacuna de virus vivos atenuados de alta eficacia. El 5% de sujetos sanos vacunados puede presentar como efecto secundario una erupción variceliforme, mientras que en inmunodeprimidos este porcentaje se puede elevar hasta el 50%.

Se recomienda en pacientes con **alto riesgo de complicaciones**, y para sus contactos inmediatos susceptibles sanos (para evitar que estos contactos sanos contagien a aquellos). Se incluyen:

1. Pacientes con leucemia aguda.
2. Pacientes a tratamiento inmunosupresor.
3. Pacientes pendientes de trasplante de órgano.
4. Pacientes con enfermedades crónicas:
 - Trastornos metabólicos y endocrinos.
 - Enfermedades pulmonares crónicas.
 - Enfermedades cardiovasculares
 - Mucoviscidosis.
 - Enfermedades neuromusculares que puedan predisponer a una varicela grave.

4.9. Virus del papiloma humano (VPH)

Cuadrivalente. Frente a los serotipos 16 y 18 (responsables del 70% de carcinoma de cervix), 6 y 11 (responsables del 90 de verrugas genitales). Se desarrollan anticuerpos frente al antígeno L1 de la cápside.

La vacuna ha demostrado su eficacia aportando protección frente a la aparición de lesiones preneoplásicas (CIN 2/3) asociadas a los virus incluidos en la vacuna (MIR).

MIR 07 (8758): Las vacunas del papilomavirus frente al carcinoma cervical han demostrado su eficacia mediante:

1. La demostración de que no aparece cáncer cervical en los vacunados.
2. La demostración de que se producen anticuerpos tras la vacunación.
3. La demostración de protección frente a la aparición de lesiones preneoplásicas (CIN 2/3) asociadas a los virus incluidos en la vacuna.*
4. La demostración de la remisión del cáncer cervical en las mujeres vacunadas.
5. Estudios clínicos no controlados.

MIR 08 (9018): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el papilomavirus humano (HPV) **NO es cierta?**:

1. Los serotipos 16 y 18 son los causantes del 70% de los cánceres de cervix uterino.
2. La vacuna tetravalente ha demostrado disminución del riesgo de neoplasia de cervix en mujeres no infectadas previamente.
3. La inmunidad que se adquiere ya se ha comprobado que es de por vida.*
4. La vacuna tetravalente también reduce el riesgo de lesiones vaginales asociadas al HPV en mujeres.
5. Se están llevando a cabo estudios para valorar el coste-efectividad.

4.10. Neumococo

La vacuna del neumococo no está incluida en el calendario del Ministerio de Sanidad.

Existen varios tipos de vacuna:

1. Vacuna "Antigua" 23 valente. No eficaz en menores de 2 años.
2. Vacuna "Nueva" heptavalente (7 serotipos).
3. Vacuna 13 valente (también "nueva").

1. "Antigua". Polivalente frente a los 23 serotipos causantes del 90% de los casos de enfermedad neumocócica grave, aunque no elimina el estado de portador asintomático. Se obtiene a base de polisacáridos capsulares purificados.

Su eficacia oscila entre el 60 y 80% y se recomienda revacunar cada 5-6 años en inmunocompetentes y cada 3-5 años en niños e inmunodeprimidos. Efectos secundarios: locales (50-70%) y, más raramente, fiebre y artralgias.

No se recomienda la incorporación de la vacuna antineumocócica al calendario vacunal infantil. Sí se recomienda vacunar en los siguientes casos.

INDICACIONES

Individuos de más de dos años:

1. Adultos inmunocompetentes de cualquier edad con enfermedades crónicas (cardiovasculares (2MIR), pulmonares, diabetes mellitus, alcoholismo (2MIR), cirrosis (MIR), fistulas de LCR (MIR)...
2. Adultos inmunodeprimidos (esplenectomizados (MIR) o con disfunción esplénica, trasplantados o pendientes de trasplante, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedades hematológicas, tratamientos inmunosupresores).
3. Infectados sintomáticos o asintomáticos por el VIH (MIR).
4. Niños mayores de 2 años en cualquiera de los supuestos anteriores.
5. Adultos mayores de 65 años (MIR).

2. "Nueva". Polivalente, contra 7 serotipos. Incluye > 90% de serotipos de USA y Canadá. Pero en España aumentaron los casos de enfermedad neumocócica grave por otros serotipos (19A). Indicada en EEUU desde los 2 meses de edad. No se recomienda en España de manera sistemática.

MIR 00 (6930): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con las recomendaciones internacionales de expertos sobre inmunizaciones en la edad adulta?:

1. Todos los individuos de 65 años o más y los que pertenecen a determinados grupos de alto riesgo deben recibir la vacuna antineumocócica por lo menos una vez.
2. Todos los individuos de 65 años o más y los que pertenecen a determinados grupos de alto riesgo deben recibir una dosis anual de vacuna antigripal.
3. Se debe proponer la vacunación anti-hepatitis B a los homosexuales activos de sexo masculino.
4. Todos los adultos deben recibir refuerzos de toxoides tetánico y diftérico, por lo menos cada cinco años.*
5. Se debe indicar vacuna antisarampionosa y antiparotídica a los adultos sin evidencia de inmunidad.

MIR 02 (7456): La vacuna antineumocócica está recomendada para todas **MENOS** una de las siguientes situaciones clínicas, señálela:

1. Alcoholismo crónico.
2. Contactos familiares de un paciente con neumonía neumocócica.*
3. Fístula crónica de líquido cefalorraquídeo tras un traumatismo craneal.
4. Infección VIH avanzada.
5. Insuficiencia cardíaca crónica.

Ante un paciente esplenectomizado debemos administrar las vacunas neumocócica (MIR), meningocócica (MIR) (tetravalente), frente a *Haemophilus influenzae* tipo B (MIR), además de las profilaxis antibiótica recomendada (penicilinas) y ante cualquier proceso febril. Es recomendable la vacuna antigripal (MIR). Estos pacientes son más proclives a la malaria grave por *Plasmodium falciparum* si viajan a zonas endémicas (profilaxis rigurosa).

MIR 02 (7457): ¿Cuál de las siguientes vacunas **NO** se incluye en las recomendaciones actuales de un paciente esplenectomizado?

1. Vacuna neumocócica.
2. Vacuna meningocócica.
3. Vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo B.
4. Vacuna frente al virus de la gripe.
5. Vacuna frente a virus hepatitis A.*

MIR 10 (9490): Durante los últimos años, en los países desarrollados, se ha observado un descenso de la incidencia de meningitis e infecciones invasivas por neumococo. ¿Qué medida, de las enunciadas a continuación, ha sido más determinante?

1. Vacunación a los niños con vacuna conjugada antineumocócica (PCV7).*
2. Vacunación a los adultos con vacuna conjugada antineumocócica (PCV7).
3. Vacunación a los niños con vacuna polisacárida polivalente antineumocócica.
4. Vacunación a los adultos con vacuna polisacárida polivalente antineumocócica (PPV23).
5. La mejora en las condiciones de vida y un mejor uso de antibióticos.

4.11. Otras

A. HAEMOPHILUS INFLUENZAE B:

Polisacárido capsular. Se presenta en dos modalidades: a) la no conjugada (sólo polisacárido PRP), no inmuniza correctamente en <18 meses (sólo estimula linfocitos B), y b) la conjugada (PRP+proteína transportadora), que ofrece protección a partir de los dos meses, siendo más inmunógena que la anterior (se le une fracción proteica y estimula linfocitos B y T).



La vacuna antihaemophilus influenzae B conjugada es más inmunógena, por unirse a la fracción polisacárida una proteína, y estimular así tanto a linfocitos B como T.

B. TUBERCULOSIS:

Vacuna viva atenuada (BCG) (lo veremos más adelante).

C. CÓLERA:

Vacuna inactivada de bacteria completa (lo veremos más adelante).

D. FIEBRE TIFOIDEA:

a. VACUNA VIVA ATENUADA (CEPA TY21A):

Se da vía oral. Es segura, su efecto protector es mucho más eficaz que el de la antigua vacuna inactivada, y dura varios años. Requiere tres dosis y se puede utilizar en niños mayores de 6 años y adultos.

b. VACUNA INACTIVADA DE LIPOPOLISACÁRIDO PURIFICADO (M):

Similar protección con una sola dosis y es el tipo recomendable para niños a partir de 2 años de edad y sujetos infectados por VIH.

La vacuna tradicional inactivada de bacteria completa ya no tiene actualmente indicación de uso debido a su limitada eficacia, la corta duración de su protección y la alta frecuencia de reacciones locales y fiebre.

E. MENINGOCOCO:

Polisacáridos capsulares purificados, disponible contra los serogrupos A, C, Y y W-135 (lo veremos más adelante).

MIR 08 (9019): En el caso de la enfermedad meningocócica, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

1. En el momento actual hay varias vacunas autorizadas frente a la meningitis B de gran eficacia.
2. La transmisión del meningococo no se produce de persona a persona.
3. Existen vacunas conjugadas frente a la meningitis C de gran eficacia.*
4. Las vacunas más inmunogénicas son las polisacáridicas no conjugadas.
5. Las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica son similares en las distintas partes del mundo.

F. RABIA:

Virus inactivados cultivados en células humanas. Se recomienda como profilaxis pre-exposición en casos de alto riesgo (veterinarios, personal de ciertos laboratorios...) y como profilaxis o terapéutica postexposición, junto con inmunoglobulina antirrábica.

G. ROTAVIRUS:

La causa más frecuente de gastroenteritis aguda en niños y de diarrea infantil en todo el mundo es el rotavirus grupo A. Produce una gastroenteritis más grave (con más deshidratación en ingresos hospitalarios).

Es un virus ARN de doble cadena.

A pesar de las medidas higiénicas y sanitarias, el rotavirus sigue produciendo una alta morbilidad. La vacunación es la única estrategia con posibilidades para su prevención.

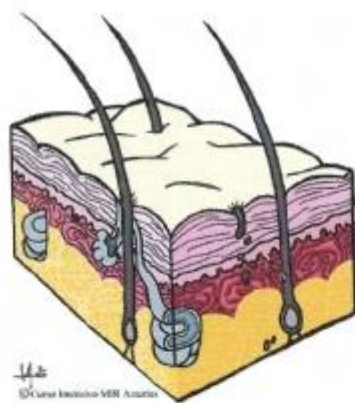
La vacuna disponible en España es pentavalente bovina-humana reordenada (se recombinan genéticamente las cepas del rotavirus bovino WC3 y el rotavirus humano).

Existe otra vacuna atenuada humana, no comercializada en España.

Tipos de VACUNAS	
Vivas o atenuadas	Muertas o inactivadas
	Totales
	Antipertusis clásica
Sarampión	Cólera
	Fiebre tifoidea (antigua)
Rubeola	Gripe (enteras)
	Poliomielitis i.m. (Salk)
Parotiditis	Rabia
	Hepatitis A
Poliomielitis oral (Sabin)	Antígenos
	Neumococo
Fiebre amarilla	H. influenzae B
	Meningococo A, C, Y, W-135
BCG	Antipertusis acelular
	Hepatitis B
Fiebre tifoidea oral	Gripe (fraccionadas)
	Tos ferina acelular
Rotavirus	Antitóxicas (toxoides)
	Tétanos
	Difteria



Vacunas intramusculares:
 Hepatitis A y B
 Haemophilus B
 Meningococo C
 Neumococo 23-valente
 DTP
 Gripe
 Fiebre tifoidea inactivada
 Polio inactivada (Salk)



Vacunas subcutáneas:
 Polio inactivada (Salk)
 Triple vírica
 Varicela



Vacunas orales:
 Polio atenuada
 Fiebre tifoidea atenuada

5. Inmunoglobulinas (pasiva artificial)

Se obtiene una defensa inmediata de corta duración en el individuo susceptible. Son de administración intramuscular.

5.1. Inespecíficas

Se obtienen a partir de suero, plasma o placentas de donantes humanos sanos y contienen anticuerpos contra agentes infecciosos de prevalencia y difusión importantes en la población (hepatitis A, sarampión, rubeola, parotiditis...).

A. APLICACIÓN:

- Previene o modifican el curso de algunas enfermedades: especialmente eficaces en la hepatitis A y el sarampión y en profilaxis post-exposición contra VHC. Duda de eficacia en rubéola.
- Inmunodeficiencias primarias que cursan con déficit o ausencia de inmunoglobulinas (agammaglobulinemia de Bruton, inmunodeficiencia variable común...).

B. ANTIHEPATITIS A:

La inmunoglobulina inespecífica antiVHA está indicada en situaciones de postexposición (MIR) dentro de las 2 primeras semanas para reducir la gravedad clínica y en situaciones de preexposición en personas alérgicas a la vacuna o ante un viaje inminente que no dé tiempo a que la vacuna produzca una inmunidad suficiente. Confiere una inmunidad individual pero no es útil en el control de grandes epidemias en la comunidad. No administrar conjuntamente con la vacuna.

MIR 01 (7170): Ante la exposición a cuál de las siguientes enfermedades o gérmenes es recomendable la inmunización pasiva con globulina sérica inmune inespecífica:

- La rabia.
- La hepatitis A.*
- La hepatitis B.
- El tétanos.
- El citomegalovirus.

C. ANTISARAMPIONOSA:

Se utiliza especialmente en embarazadas y niños o adultos debilitados por alguna enfermedad. Se aconseja administrar dentro de los 5 días siguientes al contacto, ampliando la dosis en inmunodeprimidos. Puede afectar a la eficacia de la vacuna antisarampión, por lo que se recomienda un intervalo de tres meses si se pretende administrar ambas.

D. ANTIRRUBEOLA:

Se indica en mujeres embarazadas susceptibles tras posible exposición, aunque esta medida puede no llegar a evitar la infección fetal. Al igual que la antisarampionosa, puede afectar a la eficacia de la vacuna antirrubeólica y se recomienda asimismo un intervalo de tres meses entre ambas.

5.2. Específicas

Se obtienen de suero o plasma de personas convalecientes o recién vacunadas contra enfermedades determinadas, conteniendo cantidades substanciales de anticuerpos específicos contra las mismas (globulinas hiperinmunes, sobre todo IgG, y mínimas cantidades de IgA e IgM). En general existe escasa interacción entre inmunoglobulinas específicas y las respectivas vacunas inactivadas, y se pueden administrar simultáneamente.

A. ANTITETÁNICA:

Se indica, siempre acompañada de vacuna, en:

- Profilaxis de heridas potencialmente tetanígenas en sujetos no inmunizados.
- Historia de inmunización incierta o incompleta (1 ó 2 dosis).
- Última dosis hace más de 10 años.
- Terapéutica en los casos de enfermedad.

B. ANTIHEPATITIS B:

- Profilaxis tras la exposición por cualquier vía en individuos no inmunizados, combinada con vacuna (MIR).
- Recién nacidos de madre portadora o con infección reciente: se debe administrar inmediatamente tras el parto, iniciando entre las 12 horas y la semana de vida una pauta de primovacuna completa (MIR).



En recién nacidos de madre portadora o con infección reciente se debe administrar inmediatamente tras el parto gammaglobulina específica, iniciando entre las 12 horas y la semana de vida una pauta de primovacuna completa.

- c) Profilaxis tras exposición sexual, percutánea o mucosa: la administración de inmunoglobulina es también la medida más urgente a tomar. La primera dosis de la vacuna puede acompañar a la inmunoglobulina, en un lugar distinto de inyección.
- d) Si en una determinación se demuestra que el sujeto está inmunizado (Ac antiHBc+), no se precisan más dosis de inmunoglobulina ni vacunación (MIR).

C. ANTIRRUBEOLA:

(No es un error, también hay suero específico antirubeola) Se indica en mujeres embarazadas susceptibles tras posible exposición, aunque esta medida puede no llegar a evitar la infección fetal. Al igual que la antisarampionosa, puede afectar a la eficacia de la vacuna antirubeólica y se recomienda asimismo un intervalo de tres meses entre ambas.

D. ANTIVARICELA:

Profilaxis post-exposición en personas con alto riesgo de complicaciones ante infección por virus varicela-zóster: inmunodeprimidos (especialmente leucemia) (MIR) y recién nacidos cuya madre haya desarrollado varicela en los días previos o posteriores al parto (si fuera mucho antes la madre ya habría producido Ac específicos y los pasaría al feto).

E. ANTIRRÁBICA:

Se indica tras exposición, junto con la vacuna.

RECORDEMOS	
Calendario Vacunal Infantil Español	
2 meses	Polio oral DTP Haemophilus influenzae b Hepatitis B Meningococo C.
4 meses	Idem
6 meses	Idem
12 meses	Triple vírica (Sar- Rub - Parohd)
15 meses	Polio oral DTP Haemophilus influenzae b (iLa Hepatitis B no!) Meningococo C
3 años	Triple vírica
4 años	DTP o DT
10 años	Hepatitis B si no se vacunaron a los 2, 4 y 6 meses Varicela si no se vacunaron ni pasaron la enfermedad
11 años	VPH
14 años	Toxoide diftérico

Enfermedad	Indicaciones	Administración
Hepatitis A (I)	-Contactos familiares y sexuales -Caso índice en guardería -Viajes a países subdesarrollados	-Dentro de 14 días postexposición
Sarampión (I)	-Contactos familiares y hospitalarios -Menores de 1 año, embarazadas e inmunodeprimidos	-Dentro de los 6 días postexposición
Hepatitis B (H)	-Postexposición sexual o a sangre con HBs Ag -Recién nacidos de madres HBs Ag+	-Dentro de los 12 días postexposición
Tétanos (H)	-Heridas tetanígenas en no vacunados, mal vacunados o con historia mal conocida o dudosa	-Con la vacuna; pero en distintos puntos de inoculación (deltoide/glúteo).
Rabia (H)	-Postexposición a animales sospechoso	-Mitad de dosis alrededor de la herida y la otra mitad intramuscular -También, primera dosis de vacuna
Varicela-zoster (H)	-Pacientes susceptibles en caso de exposición	Dentro de las 96 horas siguientes al contacto

I: inespecífica; H: hiperinmune. Todas las inmunoglobulinas contempladas en esta tabla tienen una eficacia demostrada.



RESUMEN DE INMUNIZACIÓN ACTIVA Y PASIVA

- El ser humano dispone de una serie de elementos de **inmunidad innata** (barreras dermocutáneas, sistema del complemento ...) y de otros de **inmunidad adquirida o adaptativa** (anticuerpos, linfocitos B y T). Dentro de la inmunidad adquirida se distingue entre inmunidad activa (producida por el propio paciente) y pasiva (administración al individuo sano susceptible de anticuerpos producidos en otro huésped con el objeto de proporcionarle una protección inmediata aunque temporal (MIR)).
- Ambos tipos de inmunidad se pueden producir de forma espontánea (enfermedad, lactancia) o artificial (vacunas, inmunoglobulinas). El término de inmunización es más amplio que el de vacunación y hace referencia al proceso de inducción o provisión de inmunidad artificial (MIR).

1. VACUNAS (ACTIVA ARTIFICIAL)

1.1. CLASIFICACIÓN

- Según su **composición** se clasifican en: **monovalentes** (de un solo tipo antigénico: VHB), polivalentes (varios tipos de la misma especie: antimeningocócica) y **combinadas** (antígenos de diferentes especies: triple vírica).
- La **clasificación sanitaria** de las vacunas se basa en los objetivos epidemiológicos que se pretenden alcanzar con la aplicación de las vacunaciones a la población (MIR): a) **sistemáticas** (se administran de forma generalizada a toda la población: **antitetánica** MIR), que pretenden obtener inmunidad individual y colectiva o de grupo (MIR), con el fin de conseguir el control y la eliminación de la enfermedad; y b) **no sistemáticas** (no a toda la población: gripe), que pretende una inmunidad exclusivamente individual.
- Sin embargo, la **clasificación más importante** recoge la actividad inmunógena y forma de obtención de las diferentes vacunas (criterio microbiológico): a) **inactivadas** (muertos), b) **atenuadas** (vivos) y c) **recombinantes** (por ingeniería genética, sólo Ags).

1.2. VACUNAS INACTIVADAS

- Carecen de poder patógeno y sólo confieren inmunidad humoral, sin memoria inmunitaria y proporcionando una respuesta mucho menos intensa (MIR) que la infección natural o que las vacunas con microorganismos atenuados, por lo que es necesaria una primovacunación más posteriores recuerdos para conseguir una **protección eficaz**.
- Se clasifican según **procedimiento de obtención y composición** de la vacuna en: a) **Microorganismos totales** (poliomielitis tipo Salk ; microorganismo muerto pero íntegro:); b) **Toxoides o anatoxinas** (antitetánica: inducen la formación de anticuerpos antitoxinas); c) **Antígenos purificados o sintéticos** (antineumocócica: purificación de los antígenos inmunizantes o clonación mediante recombinación de ADN).

1.3. VACUNAS ATENUADAS (VIVOS)

- Tienen capacidad de **multiplicarse** en el organismo receptor, estimulando **respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares**, de intensidad y duración mayor que las inactivadas (**inmunidad de por vida sin dosis de recuerdos**). Frecuentemente reproducen de manera atenuada el **cuadro clínico** que se pretende evitar.
- Las cepas mutadas **han de ser: Estables** (incapaces de recuperar su poder patógeno), **no transmisibles, inmunógenas y puras**. Ej: a) **virus**: parotiditis, sarampión, rubeola, varicela, poliomielitis oral y fiebre amarilla; y b) **bacterias**: antituberculosa (BCG) y la antitifoidea oral.
- Son **contraindicaciones** para vacunas atenuadas cualquier tipo de inmunodepresión (congénita o adquirida, tratamientos con corticoides, inmunosupresores o radioterapia) y el embarazo.

1.4. VACUNAS OBTENIDAS POR INGENIERÍA GENÉTICA

- Generar microorganismos recombinantes en los que **se insertan genes que codifican antígenos de cepas patógenas humanas** contra las que se pretende proteger a los sujetos vacunados. Ej: VHB recombinante.

Vacunas víricas	Vacunas bacterianas
<p>ATENUADAS</p> <p>Sarampión-Parotiditis-Rubeola. Polio oral (Sabin). Fiebre amarilla.</p>	<p>ATENUADAS</p> <p>Tuberculosis (BCG). Fiebre tifoidea (oral).</p>
<p>INACTIVADAS</p> <p>Virus enteros Gripe. Polio i.m. (Salk). Rabia. Hepatitis A.</p> <p>Antígenos purificados Gripal fraccionada.</p>	<p>INACTIVADAS</p> <p>Bacterias completas Tosferina (clásica). Cólera. Fiebre tifoidea (clásica).</p> <p>Toxoides Tétanos. Difteria.</p> <p>Polisacáridos capsulares Antineumocócica (23 st). Anti-H. influenzae B. Anti-meningocócica (A, C, Y, W-135).</p> <p>Proteínas purificadas Tosferina acelular.</p>

2. CALENDARIO VACUNAL ESPAÑOL

Vacunas	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	5 años	10 años	11 años	13 años	14 años	16 años
Poliomielitis	VPI 1	VPI 2	VPI 3		VPI 4 (a)									
Difteria Tétanos Pertussis	DTP 1	DTP 2	DTP 3		DTP 4			DTP 5 ó DT						Td
<i>H influenzae b</i>	Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4									
Sarampión Rubeola Parotiditis				TV 1			TV 2 (b)							
Hepatitis B	HB tres dosis 0; 1-2; 6 meses									HB tres dosis				
Meningitis Meningocócica C	1	2	3 (c)											
Varicela										VVZ (d)				

(a) Existe la posibilidad de una quinta dosis entre los 4 y los 6 años de edad.

(b) Los no vacunados en este rango de edad, recibirán la 2ª dosis entre los 11 y los 13 años.

(c) Para algunas vacunas comercializadas sólo se requieren dos dosis.

(d) Personas que refieren no haber pasado la enfermedad ni haberse vacunado.

2.1. CONSIDERACIONES ESPECIALES

A. **INTERRUPCIÓN DEL CALENDARIO VACUNAL:** reanudar sin partir del principio, para evitar un posible incremento efectos secundarios (especialmente atenuados).

B. **VACUNACIONES EN ADULTOS:** Se debe administrar: a) Vacuna antisarampionosa y antiparotídica: a todos los adultos no inmunizados (MIR); b) Vacuna antirubeólica: a todas las mujeres no vacunadas en edad fértil; y c) Vacuna antitetánica: se debe acompañar de vacuna antidiférica tipo adulto (cada 10 años) (MIR).

C. **INMUNODEPRESIÓN:** Contraindican la administración de vacunas de microorganismos vivos atenuados (3MIR).

D. **INFECCIÓN POR VIH:** a) Cumplimentación sistemática del calendario vacunal (MIR), sustituyendo la vacuna de la polio oral (Sabin) por la inactiva de Salk; b) No se recomienda la BCG (antituberculosa) en niños con SIDA clínico; y c) Vacunación con polio inactiva Salk a hijos sanos de padres VIH +.

E. **EMBARAZO:** Las vacunas de virus vivos están contraindicadas en general (4MIR), como son las vacunas contra sarampión (2MIR), parotiditis, rubéola (2MIR) y varicela. Las embarazadas pueden recibir con seguridad los toxoides antitetánico y antidiférico. Es importante la protección contra el tétanos materno y neonatal (MIR). En caso de indicación, también son seguras algunas otras vacunas inactivadas (hepatitis B (MIR)). De uso restringido: tosferina y difteria.

2.2. CONTRAINDICACIONES

- **Fiebre:** Evitar administrar vacunas en el curso de enfermedad febril aguda y su convalecencia (2MIR).
- **Trastornos neurológicos evolutivos:** contraindican la vacunación contra tosferina o fiebre amarilla.
- **Tuberculosis activa no tratada.**
- **Corticoides en dosis altas de forma prolongada:** Contraindican las vacunas atenuadas (2MIR).
- **Inmunodeficiencia:** Congénita (MIR) o terapéutica (MIR), contraindica las vacunas atenuadas o vivas.
- **Hipersensibilidad a proteínas del huevo:** Contraindica las vacunas contra gripe, sarampión, parotiditis (triple vírica) (2MIR) y fiebre amarilla (es su medio de cultivo).
- **Reacción importante a una dosis de DTP:** Evitar en lo sucesivo el componente anti-B. pertussis y continuar vacunando contra tétanos y difteria.
- **Edad:** No vacuna de bacteria completa contra tosferina a partir de los 18 meses (MIR). A partir de los 6 años, se recomienda utilizar el toxoides antidiférico tipo adulto.
- **Embarazo:** Contraindica las vacunas vivas o atenuadas (MIR).
- **NO CONTRAINDICAN la vacunación:** lactancia, convivencia con una mujer embarazada (MIR), fiebre menor de 38,5°C, diarrea, malnutrición, enfermedades crónicas (diabetes, cardiopatías, insuficiencia renal), corticoides a dosis débiles o antibióticos, administración concomitante de otra vacuna (MIR).

3. PRINCIPALES VACUNAS

3.1. DIFTERIA

- **Toxoides.** Se administra junto a la del tétanos y tosferina vía intramuscular. Se recomienda reinmunizar a los adultos cada 10 años mediante toxoide diftérico diluido "tipo adulto" (reduce efectos secundarios).

3.2. TÉTANOS

- **Toxoides.** Primovacuna en adultos con tres dosis intramusculares: 1ª dosis, 2ª 4 ó 6 semanas después y 3ª 6-12 meses después de la segunda, seguido de dosis de recuerdo cada 10 años (2MIR). Toda la población debe estar vacunada. No tiene contraindicaciones, ni efectos adversos relevantes.

3.3. TOS FERINA

- La vacuna a base de bacterias completas de B. pertussis inactivadas tiene una alta tasa de reacciones locales y fiebre (30-50%) y mínimo riesgo de encefalopatía postvacunal. Contraindicada en los trastornos neurológicos evolutivos y en > 5-6 años (no recomendada en > 18 meses).



- Alternativa es la vacuna acelular (toxoides de pertussis y factores de adherencia) ofrece la misma eficacia y menos efectos secundarios.

3.4. POLIOMIELITIS

- Vacuna atenuada o "VOP" (Sabin): vacuna trivalente (serotipos 1,2,3) que produce inmunidad local (IgA) a nivel intestinal (bloquea la propagación de virus en situación epidémica), inmunidad humoral y celular. Muy eficaz. Está contraindicada en inmunodeprimidos y sus contactos (MIR) (contagio intrafamiliar) y en embarazadas (MIR).
- Vacuna inactivada sc/im "VIP" (Salk): también trivalente, sólo induce inmunidad humoral. Existe un nuevo tipo de vacuna inactivada de potencia aumentada VIPa.

3.5. SARAMPIÓN

- Virus vivos atenuados; habitualmente se administra junto a parotiditis y rubeola (triple vírica). Segura y con alto poder inmunógeno >90-95% en una sola dosis (2MIR) que probablemente dura toda la vida. No existe riesgo sobreañadido de encefalitis ni panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) (MIR). Contraindicaciones: Inmunosupresión, embarazo, enfermedad febril, hipersensibilidad al huevo. No es contraindicación la infección por VIH (MIR).

3.6. RUBÉOLA

- Virus vivos atenuados. Muy eficaz. Su objetivo fundamental es prevenir la rubeola congénita: todas las mujeres en edad fértil deben estar vacunadas.

3.7. PAROTIDITIS

- Virus vivos atenuados. Eficacia alta. Se debe indicar vacuna antisarampionosa y antiparotídica a los adultos sin evidencia de inmunidad (MIR).

3.8. GRIPE

- Vacuna inactivada de virus enteros o fraccionados (la veremos más adelante).

3.9. HEPATITIS B (VHB)

- Vacuna obtenida por recombinación de ADN, vía intramuscular. Primovacuna con tres dosis: un mes entre 1ª y 2ª dosis y a los 6 meses de la primera. Pueden duplicarse las dosis en inmunodeprimidos (MIR). Se detectan niveles protectores de Ac tras 5 años, aunque los efectos de la inmunización parecen ser más duraderos (MIR). El embarazo no contraindica esta vacuna, aunque no se recomienda su administración sistemática en embarazadas (2MIR).
- El riesgo de transmisión por aguja contaminada es mayor que en el caso de la hepatitis C y VIH (MIR).
- Indicaciones de vacuna (pre-exposición): Personal sanitario y estudiantes de Medicina y Enfermería (2MIR). Enfermos sometidos a hemodiálisis, receptores de transfusiones o hemoderivados periódicos (3MIR). Personas con punciones cutáneas frecuentes no controladas médicamente (drogadictos intravenosos, etc...) (MIR). Personas heterosexuales promiscuas y varones homosexuales (2MIR). Pacientes VIH positivos (2MIR). Viajeros a zonas con endemidad elevada (MIR). Personal penitenciario y reclusos de larga estancia. Deficientes mentales ingresados en instituciones y personal que trabaja en éstas. Personas en contacto íntimo con portadores crónicos del VHB. NUNCA debemos administrar la vacuna en una persona ya afectada por la hepatitis B (antiHbc +)(3MIR) o inmune a ella (antiHbs+) (MIR).
- Indicaciones de vacuna e Ig (post-exposición): Lactantes nacidos de madres portadoras (6MIR). Exposición percutánea o permucosa accidental a sangre HBsAg positiva (3MIR). Contactos familiares y compañeros sexuales de personas con infección aguda o crónica por VHB (3MIR).

3.10. HEPATITIS A

- Virus enteros inactivados indicada como profilaxis pre-exposición en lugares de baja incidencia para personas susceptibles de más de 2 años de edad que vayan a viajar a zonas endémicas.

3.11. NEUMOCOCO

- Polivalente a base de polisacáridos capsulares purificados. Su eficacia oscila entre el 60 y 80% y se recomienda revacunar cada 5-6 años en inmunocompetentes y cada 3-5 años en niños e inmunodeprimidos. Efectos secundarios: locales (50-70%).
- Indicaciones: Adultos inmunocompetentes de cualquier edad con enfermedades crónicas (cardiovasculares (3MIR), pulmonares, diabetes mellitus, alcoholismo (2MIR), cirrosis (MIR), fistulas de LCR (MIR)...). Adultos inmunodeprimidos (esplenectomizados (2MIR) o con disfunción esplénica, trasplantados o pendientes de trasplante, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedades hematológicas, tratamientos inmunosupresores). Infectados sintomáticos o asintomáticos por el VIH (MIR). Niños mayores de 2 años en cualquiera de los supuestos anteriores. Adultos mayores de 65 años (MIR).
- No es una indicación los contactos familiares de un caso de neumonía neumocócica (MIR).
- Ante pacientes esplenectomizados se debe vacunar contra el neumococo (MIR), Haemophilus B (MIR), meningococo (MIR) y virus gripal (MIR). No indicado frente a hepatitis A (MIR).

3.12. HAEMOPHILUS INFLUENZAE B

- Polisacárido capsular. Se presenta en dos modalidades: a) no conjugada (sólo polisacárido PRP) y b) conjugada (PRP+proteína transportadora), que ofrece protección a partir de los dos meses, siendo más inmunógena que la anterior.

3.13. FIEBRE TIFOIDEA

- Vacuna viva atenuada (cepa Ty21a): Oral. Tres dosis. > 6 años y adultos.
- Vacuna inactivada de lipopolisacárido purificado (Vi): Similar protección con una sola dosis y es el tipo recomendable para niños a partir de 2 años de edad y sujetos infectados por VIH.

3.14. RABIA

- Virus inactivados. Profilaxis pre-exposición en casos de alto riesgo y profilaxis o terapéutica postexposición, junto con inmunoglobulina antirrábica.

3.15. OTROS

- Meningococo (polisacáridos capsulares purificados, serogrupos A, C, Y y W-135). Varicela (virus vivos atenuados de alta eficacia). Tuberculosis (vacuna viva atenuada BCG). Cólera (inactivada de bacteria completa).

