

28

Directores del capítulo
*Franco Merletti, Colin L. Siskolne y
 Paolo Vineis*

Sumario

| | |
|--|-------|
| Método epidemiológico aplicado a la salud y seguridad en el trabajo <i>Franco Merletti, Colin L. Siskolne y Paolo Vineis</i> | 28.2 |
| Evaluación de la exposición <i>M. Gerald Ott</i> | 28.7 |
| Medidas que resumen la exposición durante toda una vida laboral <i>Colin L. Siskolne</i> | 28.10 |
| Medición del efecto de una exposición <i>Shelia Hoar Zahm</i> | 28.11 |
| Tipos de diseño de los estudios <i>Sven Hernberg</i> | 28.16 |
| Aspectos relacionados con la validez del diseño del estudio <i>Annie J. Sasco</i> | 28.22 |
| Consecuencias del error de medida aleatorio <i>Paolo Vineis y Colin L. Siskolne</i> | 28.25 |
| Métodos estadísticos <i>Annibale Biggeri y Mario Braga</i> | 28.26 |
| Evaluación de la causalidad y ética en la investigación epidemiológica <i>Paolo Vineis</i> | 28.31 |
| Estudio de caso que ilustra los problemas metodológicos en la vigilancia de las enfermedades profesionales <i>Jung-Der Wang</i> | 28.33 |
| Cuestionarios en la investigación epidemiológica <i>Steven D. Stellman y Colin L. Siskolne</i> | 28.34 |
| Amianto: perspectiva histórica <i>Lawrence Garfinkel</i> | 28.40 |

● METODO EPIDEMIOLOGICO APLICADO A LA SALUD Y SEGURIDAD EN EL TRABAJO

*Franco Merletti, Colin L. Soskolne
y Paolo Vineis*

Epidemiología

La epidemiología se considera la ciencia básica para la medicina preventiva y una fuente de información para la formulación de políticas de salud pública. Se han propuesto varias definiciones de la epidemiología, la más sencilla de las cuales es la siguiente: la epidemiología es el estudio de la aparición de enfermedades y de otras características relacionadas con la salud en poblaciones humanas y animales. Los epidemiólogos estudian la frecuencia de las enfermedades y la variación de dicha frecuencia en distintos grupos de personas; es decir, estudian la relación causa-efecto entre exposición y enfermedad. Las enfermedades no se producen de manera aleatoria; tienen causas —muchas de ellas de origen humano— que pueden evitarse. Por consiguiente, muchas enfermedades podrían prevenirse si se conocieran sus causas. Los métodos epidemiológicos han sido cruciales para identificar numerosos factores etiológicos que, a su vez, han justificado la formulación de políticas sanitarias encaminadas a la prevención de enfermedades, lesiones y muertes prematuras.

¿Cuál es la función de la epidemiología y cuáles son sus puntos fuertes y débiles cuando se aplican sus definiciones y conceptos a la salud en el trabajo? En este capítulo se abordan estas preguntas y las maneras de investigar los peligros para la salud en el trabajo utilizando técnicas epidemiológicas. En el presente artículo se presentan las ideas que se desarrollan en el resto del capítulo.

Epidemiología del trabajo

La epidemiología del trabajo se ha definido como el estudio de los efectos de las exposiciones en el lugar de trabajo sobre la frecuencia y distribución de enfermedades y lesiones en la población. Por consiguiente, se trata de una disciplina orientada a la exposición, que mantiene vínculos con la epidemiología y con la higiene industrial (Checkoway y cols. 1989). Como tal, utiliza métodos similares a los empleados por la epidemiología en general.

El principal objetivo de la epidemiología del trabajo es la prevención, mediante la identificación de las consecuencias para la salud, de las exposiciones en el lugar de trabajo. Este objetivo subraya el enfoque preventivo de la epidemiología del trabajo. De hecho, todas las investigaciones realizadas en el campo de la salud y seguridad en el trabajo deberían tener fines preventivos. Por consiguiente, los conocimientos epidemiológicos pueden y deben ser aplicados rápidamente. Aunque el interés de la salud pública debe prevalecer siempre en la investigación epidemiológica, pueden existir otros intereses creados. Los investigadores deben tomar precauciones para reducir al mínimo su influencia en el diseño, desarrollo e interpretación de los estudios (Soskolne 1985; Soskolne 1989).

Un segundo objetivo de la epidemiología del trabajo es utilizar los resultados obtenidos en entornos específicos para reducir o eliminar peligros en el conjunto de la población. Así pues, además de facilitar información sobre los efectos para la salud de las exposiciones en el lugar de trabajo, los resultados de los estudios de la epidemiología del trabajo sirven también para estimar el riesgo de la población general sometida a dosis menores de las mismas exposiciones. La contaminación

ambiental provocada por procesos y productos industriales suele generar niveles más bajos de exposición que los experimentados en el lugar de trabajo.

La epidemiología del trabajo puede aplicarse a distintos niveles:

- Vigilancia para describir la aparición de enfermedades en diferentes categorías de trabajadores y proporcionar las primeras señales de advertencia de peligros profesionales desconocidos.
- Generación y puesta a prueba de una hipótesis sobre el efecto nocivo de determinada exposición y la cuantificación de dicho efecto.
- Evaluación de una intervención (por ejemplo, una medida preventiva como la reducción de los niveles de exposición) midiendo los cambios en el estado de salud de una población a lo largo del tiempo.

El papel etiológico que las exposiciones profesionales pueden desempeñar en el desarrollo de enfermedades, lesiones y muerte prematura se identificó hace ya mucho tiempo y forma parte de la historia de la epidemiología. En el año 1700, Bernardino Ramazzini, el fundador de la medicina del trabajo y uno de los primeros en resucitar y ampliar la tradición hipocrática según la cual la salud depende de factores externos naturales, escribió en su "De Morbis Artificum Diatriba" (Ramazzini 1705; Saracci 1995):

El médico tiene que hacer muchas preguntas a sus pacientes. Hipócrates dice en *De Affectionibus*: "A una persona enferma se le debe preguntar qué le duele, por qué razón, desde hace cuántos días, qué come y cómo son sus deposiciones. A todas estas preguntas debe añadirse otra: ¿En qué trabaja?"

Este resurgimiento de la observación clínica y de la atención a las circunstancias que rodean la aparición de una enfermedad llevaron a Ramazzini a identificar y describir muchas de las enfermedades profesionales que más tarde serían estudiadas por los médicos y epidemiólogos del trabajo.

Aplicando este enfoque, Pott fue el primero en sugerir en 1775 (Pott 1775) la posible relación entre un cáncer y una profesión (Clayson 1962). Sus observaciones sobre el cáncer de escroto en los deshollinadores empezaban con una descripción de la enfermedad y continuaban así:

El destino de estas personas es particularmente sombrío: en su infancia suelen recibir un trato brutal y, si no mueren de hambre y frío, se ven obligados a introducirse en estrechas chimeneas, algunas de ellas todavía calientes, en las que sufren contusiones, quemaduras y asfixia. Cuando llegan a la pubertad, son particularmente propensos a desarrollar una de las enfermedades más molestas, dolorosas y mortales.

Sobre esta última circunstancia, ya no existe ninguna duda, aunque quizás no se le haya prestado suficiente atención para darla a conocer. Otras personas desarrollan cáncer en esas mismas partes del cuerpo; pero lo mismo ocurre con el cólico de Poitou y la consiguiente parálisis, que afecta a otras personas además de a los trabajadores del plomo, aunque éstos sean particularmente propensos a la enfermedad; y lo mismo ocurre con los deshollinadores para el cáncer de escroto y de testículos.

En estas personas, la enfermedad parece tener su origen en el hollín que se introduce en los pliegues del escroto: en principio, no parece ser una enfermedad de origen sexual (...) en este caso las personas son jóvenes y su estado de salud es bueno, al menos al principio; la enfermedad les sobreviene por su profesión y, con toda probabilidad, por causas locales; esta última circunstancia puede presuponerse por el

hecho de que siempre afecte a la misma zona. Todo ello hace que sea (en principio) un caso muy diferente del cáncer que aparece en un hombre de edad avanzada.

Esta primera descripción que se realizó de un cáncer profesional sigue siendo un modelo de lucidez. Se define claramente la naturaleza de la enfermedad, la profesión de los enfermos y el agente etiológico probable. Se indica una mayor incidencia de cáncer de escroto en los deshollinadores, aunque no se aportan datos cuantitativos para fundamentar esta afirmación.

Cincuenta años después, Ayrton-Paris observó en 1822 (Ayrton-Paris 1822) una elevada frecuencia de cáncer de escroto en los fundidores de cobre y estaño de Cornwall y supuso que el humo de arsénico podría ser el agente etiológico. Von Volkmann publicó en 1874 un informe sobre los tumores de piel en los trabajadores expuestos a parafina en Sajonia y, poco después, en 1876, Bell sugirió que el petróleo de esquistos bituminosos producía cáncer de piel (Von Volkmann 1874; Bell 1876). A partir de entonces, los informes sobre el origen profesional del cáncer se hicieron cada vez más frecuentes (Clayson 1962).

Una de las primeras enfermedades profesionales descritas fue el cáncer de pulmón en los mineros de Schneeberg (Harting y Hesse 1879). Un reciente estudio de casos ha demostrado que la epidemia de cáncer de pulmón en Schneeberg sigue siendo un grave problema de salud pública más de un siglo después de que se observara por primera vez, en 1879. En la historia de la medicina del trabajo pueden encontrarse algunos intentos de identificar un "incremento" en la enfermedad e incluso de cuantificarlo. Por ejemplo, como recuerda Axelson (1994), W.A. Guy estudió en 1843 la "tisis pulmonar" en los trabajadores de las imprentas y observó un riesgo mayor en los tipógrafos que en los prensistas; para ello utilizó un diseño similar al de los estudios de casos y controles (Lilienfeld y Lilienfeld 1979). Sin embargo, hasta principios del decenio de 1950 no se empezaron a desarrollar la epidemiología moderna y su metodología. Las principales contribuciones a este desarrollo fueron los estudios del cáncer de vejiga en trabajadores expuestos a colorantes (Case y Hosker 1954) y del cáncer de pulmón en trabajadores expuestos a gases (Doll 1952).

Cuestiones relacionadas con la epidemiología del trabajo

En los artículos de este capítulo se describen los principios y las herramientas de la investigación epidemiológica. Dichos artículos se centran en la evaluación de la exposición experimentada por los trabajadores y en las enfermedades que aparecen en estas poblaciones. En este capítulo se plantean también otras cuestiones relacionadas con la elaboración de conclusiones válidas sobre las posibles relaciones causales entre la exposición a sustancias peligrosas y la aparición de enfermedades.

Determinar la historia de las exposiciones a las que ha estado sometida una persona durante toda su vida laboral constituye el núcleo de la epidemiología del trabajo. La información que puede facilitar un estudio epidemiológico depende, en primer lugar, de la calidad y la extensión de los datos disponibles sobre la exposición. En segundo lugar, los efectos en la salud (o las enfermedades) que interesan al epidemiólogo del trabajo tienen que determinarse con exactitud en un grupo de trabajadores claramente definido y accesible. Finalmente, el epidemiólogo debe disponer de datos sobre otros factores que puedan influir en la enfermedad de interés, de manera que cualquier efecto de las exposiciones profesionales que se demuestre en el estudio pueda atribuirse a la exposición profesional *per se*, en lugar de a otras causas conocidas de la enfermedad en cuestión. Por ejemplo, en un grupo de trabajadores expuestos a una sustancia

química de la que se sospecha que produce cáncer de pulmón, es posible que algunos trabajadores fumen o hayan fumado, siendo esto otra causa de cáncer de pulmón. En este caso, los epidemiólogos del trabajo tienen que determinar qué exposición (o qué factor de riesgo: la sustancia química, el tabaco o una combinación de los dos) es responsable del aumento de riesgo de cáncer de pulmón en el grupo de trabajadores estudiado.

Evaluación de la exposición

Si el epidemiólogo sabe únicamente que una persona trabajaba en un determinado sector industrial, los resultados de su estudio sólo podrán relacionar los efectos sobre la salud con dicho sector. Si dispone de datos sobre la exposición de los trabajadores según su profesión, sólo podrá extraer directamente conclusiones en lo que se refiere a la profesión. Se pueden hacer inferencias indirectas sobre las exposiciones a sustancias químicas, aunque es preciso determinar su fiabilidad en cada caso. Sin embargo, cuando el epidemiólogo tiene acceso, por ejemplo, a información sobre el departamento o/y a la descripción del puesto de trabajo de cada trabajador, podrá extraer conclusiones a ese nivel más detallado de la experiencia en el lugar de trabajo. Cuando el epidemiólogo (en colaboración con un higienista industrial) dispone de información sobre las sustancias con las que trabaja una persona, éste sería el nivel más detallado de la información de que puede disponer sobre la exposición, salvo las raras ocasiones en las que se conoce la dosimetría. Es más, los resultados de estos estudios pueden facilitar a la industria información muy útil para crear lugares de trabajo más seguros.

Hasta ahora, la epidemiología ha sido una especie de disciplina "caja negra", ya que ha estudiado la relación entre exposición y enfermedad (los dos extremos de la cadena etiológica), sin considerar los mecanismos intermedios. Este enfoque, a pesar de su aparente falta de refinamiento, ha sido extremadamente útil. De hecho, todas las causas conocidas de cáncer en el ser humano, por ejemplo, se han descubierto con las herramientas de la epidemiología.

El método epidemiológico se basa en los registros existentes: cuestionarios, descripción de los puestos de trabajo u otros "estimadores" de la exposición. Con ellos, la realización de los estudios epidemiológicos y la interpretación de sus resultados resultan relativamente sencillas.

Sin embargo, las limitaciones de este enfoque simplificado de la evaluación de la exposición se han hecho evidentes en los últimos años, cuando los epidemiólogos han tenido que enfrentarse a problemas más complejos. Restringiendo nuestras consideraciones a la epidemiología del cáncer profesional, la mayoría de los factores de riesgo conocidos se han descubierto por los elevados niveles de exposición en el pasado, el número limitado de exposiciones en cada puesto de trabajo, las grandes poblaciones de trabajadores expuestos y una estrecha correspondencia entre la información sobre los anteriores "estimadores" y las exposiciones químicas (p. ej., industria del calzado y benceno, astilleros y amianto, etc.). Hoy en día, la situación es bastante diferente. Los niveles de exposición son considerablemente menores en los países occidentales (un hecho que debe tenerse siempre en cuenta); los trabajadores con puestos de trabajo similares se ven expuestos a numerosas sustancias químicas y mezclas diferentes (p. ej., agricultores); resulta más difícil encontrar poblaciones homogéneas de trabajadores expuestos y éstas suelen ser de pequeño tamaño, y la correspondencia entre la información sobre los "estimadores" y la exposición real es cada vez más débil. En este contexto, la sensibilidad de las herramientas epidemiológicas se reduce como consecuencia de la clasificación errónea de la exposición.

Por otra parte, la epidemiología se ha basado en variables de valoración "siniestras", como la muerte en la mayoría de los

estudios de cohortes. Sin embargo, los trabajadores preferirían algo diferente a los "recuentos de cadáveres" cuando se estudian los efectos potenciales en la salud de las exposiciones profesionales. Por consiguiente, el uso de indicadores más directos de la exposición y de la respuesta inicial ofrecería algunas ventajas. Los marcadores biológicos pueden proporcionar justamente la herramienta necesaria.

Marcadores biológicos

El uso de marcadores biológicos, como los niveles hemáticos de plomo o las pruebas de la función hepática, no es una novedad en la epidemiología del trabajo. Sin embargo, la utilización de técnicas moleculares en los estudios epidemiológicos ha permitido el uso de biomarcadores para evaluar la exposición en los órganos diana, determinar la sensibilidad y establecer un diagnóstico precoz de las enfermedades.

Los posibles usos de los biomarcadores en el contexto de la epidemiología del trabajo son:

- evaluación de la exposición cuando las herramientas epidemiológicas tradicionales resultan insuficientes (particularmente en el caso de dosis y riesgos de pequeña magnitud)
- determinación del papel etiológico de sustancias o agentes químicos individuales en exposiciones múltiples o mixtas
- estimación de la carga total de la exposición a sustancias químicas con el mismo mecanismo de acción
- investigación de mecanismos patogénicos
- estudio de la susceptibilidad individual (p. ej., polimorfismos metabólicos, reparación del ADN) (Vineis 1992)
- clasificación más exacta de la exposición y/o la enfermedad, aumentando así la potencia estadística.

Estas aplicaciones han suscitado un gran entusiasmo en la comunidad científica pero, como ya se ha comentado antes, la complejidad metodológica del uso de estas nuevas "herramientas moleculares" debe precavernos contra un optimismo excesivo. Los biomarcadores de las exposiciones químicas (como aductos de ADN) presentan algunas limitaciones:

1. En general reflejan exposiciones recientes y, por consiguiente, tienen un uso limitado en los estudios de casos y controles; en los estudios de cohortes, requieren muestreos repetidos durante largos períodos de tiempo.
2. Aunque tengan una elevada especificidad y reduzcan los errores de clasificación de la exposición, la interpretación de los resultados sigue siendo difícil.
3. Cuando se investigan exposiciones químicas complejas (p. ej., contaminación atmosférica o humo ambiental del tabaco), el biomarcador puede reflejar un componente particular de la mezcla que no es el mismo que produce el efecto biológico.
4. En muchas situaciones, no se sabe si el biomarcador refleja la exposición de interés, una variable correlacionada con la exposición de interés, la susceptibilidad individual o los primeros estadios de la enfermedad, limitando así la inferencia etiológica.
5. El uso de la mayoría de los biomarcadores exige una prueba costosa, un procedimiento invasivo o ambas cosas, condicionando así el tamaño y la potencia estadística del estudio.
6. Un biomarcador de la exposición no es más que un sustituto del objetivo real de una investigación epidemiológica que, por regla general, se centra en una exposición ambiental evitable (Trichopoulos 1995; Pearce y cols. 1995).

Más importante incluso que las limitaciones metodológicas es el riesgo de que las técnicas moleculares desvíen nuestra atención de la identificación de riesgos en el medio ambiente exógeno, a la identificación de personas en situación de alto riesgo y, seguidamente, a la evaluación personalizada del riesgo

midiendo el fenotipo, la carga de aductos y las mutaciones adquiridas. Como nos ha advertido McMichael, nuestra atención se centraría en una forma de evaluación clínica que poco tiene que ver con una evaluación propia de la epidemiología de la salud pública. El hecho de centrar nuestra atención en las personas podría distraernos del importante objetivo de salud pública: la creación de un medio ambiente menos peligroso (McMichael 1994).

El uso de biomarcadores plantea otras dos cuestiones importantes:

1. El uso de biomarcadores en la epidemiología del trabajo debe ir acompañado de una política clara en lo que se refiere al consentimiento del interesado. El trabajador puede tener distintas razones para negarse a cooperar. Una razón muy práctica es, por ejemplo, que la identificación de una alteración en un marcador dé la respuesta precoz, como el intercambio de cromátidas hermanas, implica la posibilidad de que dicho trabajador sea discriminado por las entidades aseguradoras y las empresas por su mayor propensión a la enfermedad. Una segunda razón hace referencia a la detección genética. Puesto que la distribución de los genotipos y fenotipos varía según el grupo étnico, las oportunidades profesionales para las minorías pueden verse perjudicadas por la detección genética. En tercer lugar, pueden existir dudas sobre la capacidad predictiva de las pruebas genéticas. El valor predictivo depende de la prevalencia de la enfermedad que la prueba intenta detectar, de manera que si la enfermedad es poco frecuente, el valor predictivo será pequeño y la utilidad de la prueba de detección será cuestionable. Hasta ahora, ninguna de las pruebas de detección genética se ha considerado aplicable en la práctica (Ashford y cols. 1990).
2. Antes de utilizar los biomarcadores, deben establecerse los principios éticos. Un equipo de trabajo interdisciplinario de la Oficina Técnica de la Confederación Europea de Sindicatos, con el apoyo de la Comisión de las Comunidades Europeas (Van Damme y cols. 1995), ha evaluado estos principios en el caso de los biomarcadores utilizados para establecer la susceptibilidad individual a enfermedades. Su informe ha corroborado la opinión de que este tipo de pruebas deben realizarse sólo con la finalidad de prevenir enfermedades en la población activa. Entre otras consideraciones, estas pruebas no deben *nunca* utilizarse para:
 - Seleccionar a los que tienen una mayor capacidad física para el trabajo;
 - Evitar la adopción de medidas preventivas, como la identificación y eliminación de los factores de riesgo o la mejora de las condiciones en el lugar de trabajo.
 - Crear, constatar o aumentar las desigualdades sociales.
 - Aplicar en el lugar de trabajo unos principios éticos diferentes a los que deben defenderse en una sociedad democrática.
 - Obligar a la persona que solicita empleo a revelar más datos personales que los estrictamente necesarios para conseguir el puesto de trabajo.

Finalmente, cada vez existen más evidencias sobre la considerable variación de la activación o inactivación metabólica de las sustancias peligrosas (y en particular de los cancerígenos) en las poblaciones humanas, dependiendo en parte de factores genéticos. Además, la variabilidad de la sensibilidad individual a los cancerígenos puede ser especialmente importante con pequeños niveles de exposición profesional y ambiental (Vineis y cols. 1994). Estas observaciones pueden influir mucho en las decisiones normativas que centran el proceso de evaluación de riesgos en los más susceptibles (Vineis y Martone 1995).

Diseño y validez de los estudios

El artículo de Hernberg sobre los diseños de los estudios epidemiológicos y sus aplicaciones en la medicina del trabajo se centra en el concepto de la "base del estudio", definida como la morbilidad experimentada (con relación a alguna exposición) por una población cuando se realiza su seguimiento durante un cierto período de tiempo. Por consiguiente, la base del estudio no es sólo una población (es decir, un grupo de personas), sino la morbilidad experimentada por esa población durante un cierto período de tiempo (Miettinen 1985, Hernberg 1992). Si se adopta este concepto unificador de la base del estudio, es importante reconocer que los diferentes diseños de los estudios (p. ej., diseños de casos controles y cohortes) son simplemente formas diferentes de "recolectar" información sobre la exposición y la enfermedad a partir de la misma base del estudio; no son enfoques diametralmente diferentes.

En el artículo publicado por Sasco sobre la validez del diseño de un estudio, se define la confusión y se reconoce su importancia. Los investigadores que participan en un estudio de exposiciones profesionales deben considerar siempre la posible existencia de una confusión y nunca se hará hincapié suficiente en la necesidad de que la identificación de las posibles variables de confusión forme parte integral del diseño y análisis de cualquier estudio. En la epidemiología del trabajo, deben considerarse dos aspectos relacionados con la confusión:

1. Debe investigarse la posible existencia de una confusión negativa; por ejemplo, algunas poblaciones industriales pueden estar sometidas a un bajo nivel de exposición a factores de riesgo asociados al estilo de vida porque no se permite fumar en el lugar de trabajo; los sopladores de vidrio fuman menos que la población general.
2. Cuando se considera la confusión, tiene que estimarse su dirección y su posible repercusión, sobre todo cuando no se dispone de datos suficientes para controlarla. Por ejemplo, el tabaquismo es un importante factor de confusión que siempre debe tenerse en cuenta en la epidemiología del trabajo. Sin embargo, cuando no se dispone de datos sobre el consumo de tabaco (como suele ocurrir en los estudios de cohortes), es poco probable que el tabaco pueda explicar un aumento considerable del riesgo en un grupo profesional. Este problema se ha descrito con elegancia en un artículo de Axelson (1978) y se comenta más a fondo en otro de Greenland (1987). En los estudios que se han publicado con datos detallados sobre la profesión y el tabaquismo, este factor de confusión no parece distorsionar demasiado las estimaciones de la asociación entre cáncer de pulmón y profesión (Vineis y Simonato 1991). Es más, el hecho de que se sospeche la existencia de una confusión no siempre invalida las asociaciones. Por otra parte, los investigadores corren también el riesgo de extraer conclusiones erróneas por la existencia de sesgos de observación y selección que no se han detectado y, en consecuencia, éstos deben recibir la misma importancia que las posibles variables de confusión a la hora de diseñar un estudio (Stellman 1987).

El tiempo y las variables relacionadas con el tiempo, como la edad de riesgo, la fecha natural, el tiempo transcurrido desde la contratación, el tiempo transcurrido desde la primera exposición y la duración de la exposición, así como el tratamiento de estas variables en la etapa del análisis, son algunas de las cuestiones metodológicas más complejas en la epidemiología del trabajo, que no se abordan en este capítulo, aunque el lector puede remitirse a dos importantes y recientes referencias metodológicas (Pearce 1992; Robins y cols. 1992).

Estadística

El artículo sobre estadística de Biggeri y Braga y el título de este capítulo indican que los métodos estadísticos no pueden separarse de la investigación epidemiológica, y ello por dos motivos: (a) unos conocimientos adecuados de estadística pueden constituir una valiosa ayuda para diseñar correctamente una investigación y (b) la estadística y la epidemiología comparten un patrimonio común y toda la base cuantitativa de la epidemiología se fundamenta en la noción de probabilidad (Clayton 1992; Clayton y Hills 1993). En muchos de los restantes artículos de este capítulo, se evalúan evidencias empíricas y evidencias de relaciones causales hipotéticas utilizando argumentos probabilísticos y diseños adecuados de los estudios. Por ejemplo, se insiste en la necesidad de estimar el riesgo como medida de interés, como tasas o riesgos relativos, y de construir intervalos de confianza en torno a esos estimadores, en lugar de realizar pruebas estadísticas de probabilidad (Poole 1987; Gardner y Altman 1989; Greenland 1990). Se incluye una breve introducción al razonamiento estadístico utilizando la distribución binomial. La estadística debe ser la compañera inseparable del razonamiento científico. Pero no sirve de nada si una investigación no se diseña y desarrolla correctamente. Los estadísticos y epidemiólogos son conscientes de que la elección de los métodos determina el objeto de nuestras observaciones y la extensión de las mismas. Por consiguiente, la elección cuidadosa del diseño tiene una importancia crucial para garantizar la validez de las observaciones.

Ética

En el último artículo, escrito por Vineis, se plantean los aspectos éticos de la investigación epidemiológica. En esta introducción debemos recordar que la epidemiología es una disciplina que, por definición, está orientada a la prevención. Los aspectos éticos específicos relacionados con la protección de los trabajadores y la población en su conjunto exigen el reconocimiento de que:

- Los estudios epidemiológicos realizados en entornos profesionales no deben en ningún caso retrasar las medidas preventivas en el lugar de trabajo.
- La epidemiología del trabajo no estudia factores relacionados con el estilo de vida, sino situaciones en las que el trabajador poco o nada puede hacer para controlar la exposición. Esto implica un compromiso particular con la prevención eficaz y la divulgación inmediata de información a los trabajadores y a la opinión pública.
- La investigación descubre peligros para la salud y facilita los conocimientos necesarios para adoptar medidas preventivas. También deben considerarse los problemas éticos de no realizar una investigación cuando ésta es factible.
- La notificación a los trabajadores de los resultados de los estudios epidemiológicos es una cuestión tanto ética como metodológica en la comunicación de riesgos. Los estudios para evaluar la posible repercusión y eficacia de la notificación deben recibir una elevada prioridad (Schulte y cols. 1993).

Enseñanza de la epidemiología del trabajo

Los especialistas en epidemiología del trabajo pueden tener distintas trayectorias académicas. Medicina, enfermería y estadística son algunas de las disciplinas más frecuentes de los que se especializan en este campo. En Norteamérica, casi la mitad de los epidemiólogos han recibido formación científica, mientras que la otra mitad son doctores en medicina. En otros países, la mayoría de los especialistas en epidemiología del trabajo son médicos. En Norteamérica, los epidemiólogos que proceden del campo de la medicina se consideran "expertos en contenido", mientras que los que proceden del campo de las ciencias se consideran "expertos metodológicos". Siempre es conveniente que un

experto en contenido trabaje en equipo con un experto metodológico para diseñar y realizar el mejor estudio posible.

La especialidad de la epidemiología del trabajo no sólo exige conocimientos sobre métodos epidemiológicos, estadística e informática, sino también sobre toxicología, higiene industrial y registros de enfermedades (Merletti y Comba 1992). En los grandes estudios, es posible que los datos tengan que cruzarse con registros de enfermedades, razón por la cual es útil conocer las fuentes de datos sobre la población. También son importantes los conocimientos sobre organización de la mano de obra y administración de empresas. Las tesis de los estudios de tercer ciclo y las disertaciones doctorales confieren a los alumnos los conocimientos necesarios para realizar grandes estudios basados en registros y en encuestas de los trabajadores.

Proporción de una enfermedad atribuible a la profesión

La proporción de una enfermedad que puede atribuirse a exposiciones profesionales, ya sea en un grupo de trabajadores expuestos o en la población general, se comenta, al menos en lo que se refiere al cáncer, en otra sección de esta *Enciclopedia*. Aquí debemos recordar que si se calcula un estimador, éste debe referirse a una enfermedad específica (y un lugar específico en el caso del cáncer), un período de tiempo específico y una región geográfica específica. Además, dicho estimador debe basarse en medidas exactas de la proporción de personas expuestas y del nivel de exposición. Esto significa que la proporción de una enfermedad imputable a una profesión variará de muy pequeña o nula en algunas poblaciones, a muy grande en otras situadas en zonas industriales en las que, por ejemplo, casi el 40 % de los casos de cáncer de pulmón pueden atribuirse a exposiciones profesionales (Vineis y Simonato 1991). Las estimaciones que no se basan en un análisis detallado de estudios epidemiológicos correctamente diseñados pueden considerarse, en el mejor de los casos, como suposiciones informadas, cuyo valor es limitado.

Transferencia de industrias peligrosas

La mayoría de los estudios epidemiológicos se realizan en el mundo desarrollado, donde la legislación y el control de los peligros profesionales conocidos han reducido el riesgo de enfermedades en las últimas décadas. Pero al mismo tiempo muchas de las industrias peligrosas se han transferido al mundo en desarrollo (Jeyaratnam 1994). Sustancias químicas que se han prohibido en Estados Unidos o Europa se fabrican ahora en los países en desarrollo. Por ejemplo, la pulverización del amianto se ha transferido de Estados Unidos a México y la producción de bencidina se ha transferido de los países europeos a la antigua Yugoslavia y a Corea (Simonato 1986; LaDou 1991; Pearce y cols. 1994).

Un signo indirecto del nivel de riesgo profesional y de las malas condiciones de trabajo en los países en desarrollo es la epidemia de intoxicaciones agudas que está teniendo lugar en algunos de ellos. Según un estudio, todos los años se producen unas 20.000 muertes por intoxicación aguda con pesticidas, aunque es probable que esta cifra esté muy subestimada (Kogevinas y cols. 1994). Se cree que el 99 % de todas las muertes por intoxicación aguda con pesticidas se producen en países en desarrollo que tan sólo consumen el 20 % de las sustancias agroquímicas del mundo (Kogevinas y cols. 1994). Esto significa que la reducción de los riesgos profesionales que sugieren las investigaciones epidemiológicas podría deberse simplemente al hecho de que la mayoría de las investigaciones se realizan en el mundo desarrollado. Es posible que los riesgos profesionales hayan sido transferidos a los países en desarrollo o incluso que la carga mundial total de exposiciones profesionales haya aumentado (Vineis y cols. 1995).

Epidemiología veterinaria

Por razones obvias, la epidemiología veterinaria no está directamente relacionada con la higiene industrial ni con la epidemiología del trabajo. No obstante, los estudios epidemiológicos en animales pueden proporcionar claves sobre las causas ambientales y profesionales de las enfermedades por varias razones:

1. El período de vida de los animales es relativamente corto en comparación con el del ser humano y el período de latencia de las enfermedades (p. ej., la mayoría de los cánceres) es más corto en los animales que en el hombre. Esto significa que una enfermedad que aparece en un animal salvaje o doméstico puede servir como episodio centinela para alertarnos de la presencia de un agente ambiental potencialmente tóxico o cancerígeno para el ser humano antes de que se haya identificado por otros medios (Glickman 1993).
2. Los marcadores de las exposiciones, como los aductos de hemoglobina o el nivel de absorción y excreción de toxinas, pueden medirse en animales salvajes o domésticos para evaluar la contaminación ambiental de fuentes industriales (Blondin y Viau 1992; Reynolds y cols. 1994; Hungerford y cols. 1995).
3. Los animales no están expuestos a ciertos factores que pueden confundir los estudios en poblaciones humanas y, por tanto, las investigaciones en poblaciones animales pueden realizarse sin tener en cuenta esos posible factores de confusión. Por ejemplo, un estudio del cáncer de pulmón en perros podría detectar una importante asociación entre la enfermedad y la exposición al amianto (supongamos que por la profesión de sus amos, relacionada con el amianto, o su proximidad a fuentes industriales de amianto). Claramente, este tipo de estudio eliminaría el efecto de confusión del tabaquismo activo.

Los veterinarios hablan de una revolución epidemiológica en la medicina veterinaria (Schwabe 1993) y ya se han publicado varios libros de texto sobre esta disciplina (Thrusfield 1986; Martin y cols. 1987). Es cierto que la identificación de muchos peligros ambientales y profesionales ha sido el resultado de los esfuerzos conjuntos de los epidemiólogos especializados en poblaciones humanas y animales. Entre otras importantes contribuciones, destaca el efecto de los fenoxiherbicidas en ovejas y perros (Newell y cols. 1984; Hayes y cols. 1990), así como el efecto de los campos magnéticos (Reif y cols. 1995) y de los pesticidas (principalmente pulguicidas) contaminados con compuestos similares al amianto en perros (Glickman y cols. 1983).

Participación en la investigación, divulgación de los resultados y prevención

Es importante reconocer que muchos estudios epidemiológicos en el campo de la higiene industrial se inician como consecuencia de los problemas y preocupaciones de los propios trabajadores (Olsen y cols. 1991). En numerosas ocasiones, los trabajadores —expuestos en el pasado o en el presente— conocen la existencia de un problema antes de que sea confirmado por los investigadores. La epidemiología del trabajo puede enfocarse como una manera de “explicar” los problemas experimentados por los trabajadores, de recoger y agrupar sistemáticamente los datos y de realizar inferencias sobre las causas profesionales de sus problemas de salud. Por otra parte, los propios trabajadores, sus representantes y los responsables de su salud son las personas más adecuadas para interpretar los datos recogidos. Por consiguiente, siempre deben participar activamente en cualquier investigación que se realice en un lugar de trabajo. Sólo su participación directa podrá garantizar que el lugar de trabajo siga siendo un lugar seguro cuando los investigadores lo hayan abandonado. La finalidad de un estudio es utilizar sus resultados para la prevención de enfermedades y discapacidades y su éxito depende en

gran medida de que los trabajadores expuestos participen en la obtención e interpretación de los resultados. La importancia y el uso de los resultados de una investigación en un proceso de reclamación de indemnización para un trabajador que haya sufrido daños como consecuencia de exposiciones en el lugar de trabajo queda fuera del ámbito de este capítulo. El lector que desee profundizar en este tema puede remitirse a otros autores (Soskolne, Lilienfeld y Black 1994).

En algunos lugares, los enfoques participativos para asegurar que se realicen investigaciones epidemiológicas en el lugar de trabajo se han convertido en la práctica habitual, pudiendo adoptar la forma de comités que supervisan las investigaciones de principio a fin. Estos comités están constituidos por representantes de los trabajadores, la dirección y/o el gobierno. Cuando los representantes de todos los grupos interesados participan en el proceso de investigación, la divulgación de los resultados puede realizarse con mayor eficacia y credibilidad, al ser "uno de los suyos" quien supervisa la investigación y presenta los resultados a sus propios compañeros. De esta forma, es probable que se consiga el máximo nivel de prevención eficaz.

Este y otros enfoques participativos en la investigación de la salud en el trabajo se acometen con la participación de los que experimentan o se ven afectados de alguna manera por el problema relacionado con la exposición de interés y deberían ser cada vez más frecuentes en todos los estudios epidemiológicos (Laurell y cols. 1992). Conviene recordar que, aunque el objetivo del análisis en los estudios epidemiológicos es estimar la magnitud y la distribución del riesgo, la investigación participativa tiene también como finalidad la prevención del riesgo (Loewenson y Biocca 1995). Esta complementariedad de la epidemiología y la prevención eficaz forma parte del mensaje que se pretende transmitir en esta *Enciclopedia* y en este capítulo.

Mantener la perspectiva de la salud pública

Aunque los avances en la metodología epidemiológica, en el análisis de los datos y en la evaluación y medición de la exposición (como las nuevas técnicas biológicas moleculares) son importantes y positivos, pueden también contribuir al enfoque reduccionista, más centrado en los individuos que en las poblaciones. Se ha dicho que:

(...) la epidemiología ha dejado en gran medida de formar parte de un enfoque interdisciplinario para conocer las causas de las enfermedades en las poblaciones y se ha convertido en un conjunto de métodos genéricos para medir asociaciones entre exposiciones y enfermedades en individuos... En la actualidad, se descuidan los factores sociales, económicos, culturales, históricos, políticos y otros factores de la población como importantes causas de enfermedades... La epidemiología debe volver a integrarse en la salud pública y debe redescubrir la perspectiva de la población (Pearce 1996).

Los epidemiólogos del trabajo y del medio ambiente tienen que desempeñar un papel importante, no sólo para desarrollar nuevos métodos y aplicaciones epidemiológicos, sino también para asegurar que dichos métodos se integren siempre en la perspectiva adecuada de la población.

● EVALUACION DE LA EXPOSICION

M. Gerald Ott

La evaluación de la exposición es una etapa fundamental en la identificación de los peligros en el lugar de trabajo mediante la investigación epidemiológica. El proceso de evaluación de la

exposición puede subdividirse en una serie de actividades, entre ellas las siguientes:

1. Compilación de un inventario de agentes y mezclas potencialmente tóxicos presentes en el medio ambiente de trabajo estudiado.
2. Determinación de cómo tienen lugar las exposiciones y qué probabilidad hay de que varíen entre los trabajadores.
3. Selección de medidas o índices adecuados para cuantificar las exposiciones.
4. Recogida de datos que permitan asignar a los participantes del estudio valores de exposición cualitativos o cuantitativos para cada medida. Siempre que sea posible, estas actividades deben realizarse bajo la dirección de un higienista industrial cualificado.

Los estudios de higiene industrial suelen ser objeto de críticas referentes a la deficiente evaluación de las exposiciones. Estas deficiencias pueden tener como resultado una clasificación errónea diferencial o no diferencial de la exposición y el consiguiente sesgo o pérdida de precisión en los análisis de la relación entre exposición y efecto. Los esfuerzos que se están realizando para mejorar la situación se reflejan en las conferencias internacionales celebradas recientemente y en los textos dedicados a este tema (ACGIH 1991; Armstrong y cols. 1992; Proceedings of the Conference on Retrospective Assessment of Occupational Exposures in Epidemiology 1995). Los avances técnicos están creando nuevas oportunidades para mejorar la evaluación de la exposición. Entre estos avances figuran las mejoras en los instrumentos analíticos, un mayor conocimiento de los procesos farmacocinéticos y el descubrimiento de nuevos biomarcadores de la exposición. Debido a que los estudios de la salud en el trabajo dependen con frecuencia de datos históricos sobre la exposición, con respecto a la cual no se emprendió ningún control específico, la necesidad de una evaluación retrospectiva de la exposición añade una nueva dimensión a la complejidad de estos estudios. Sin embargo, las evaluaciones y la fiabilidad de las mismas siguen mejorando (Siemiatycki y cols. 1986). La validación de las evaluaciones prospectivas de la exposición plantea lógicamente menos problemas.

El término *exposición* se refiere a la concentración de un agente en la frontera entre el individuo y el medio ambiente. En general, se presume que hay exposición cuando se sabe que un agente está presente en el medio ambiente de trabajo y existe una expectativa razonable de que el trabajador esté en contacto con dicho agente. La exposición puede expresarse en concentración media ponderada en el tiempo (TWA) durante un período de 8 horas, que es una medida de la intensidad de la exposición promediada durante un turno de trabajo de 8 horas. La concentración pico es la concentración promediada durante un período de tiempo más corto, por ejemplo, 15 minutos. La exposición acumulada es el producto de la intensidad media y la duración de la exposición (p. ej., una concentración TWA durante 8 horas multiplicada por los años que el trabajador ha estado expuesto a esa concentración media). Dependiendo de la naturaleza del estudio y de los efectos de interés sobre la salud, será conveniente evaluar la concentración pico, la concentración media, la exposición acumulada o la exposición diferida.

Por el contrario, la *dosis* se refiere al depósito o absorción de un agente por unidad de tiempo. La dosis o ingesta diaria de un agente puede estimarse combinando los datos de las mediciones ambientales con hipótesis tipificadas sobre otros factores, como la frecuencia respiratoria o la penetración dérmica. Otra alternativa consiste en estimar la dosis basándose en los datos del control biológico. Lo ideal es medir la dosis en el órgano diana de interés.

Los factores más importantes en la evaluación de la exposición son:

1. Identificación de los agentes relevantes.
2. Determinación de su presencia y de sus concentraciones en los medios ambientales oportunos (p. ej., atmósfera, superficies de contacto).
3. Evaluación de las vías probables de entrada (inhalación, absorción por la piel, ingestión), la evolución de la exposición con el tiempo (variación diaria) y la duración acumulada de la exposición expresada en semanas, meses o años.
4. Evaluación de la eficacia de los controles técnicos y personales (p. ej., uso de prendas de protección y respiradores que pueden reducir las exposiciones) y, por último.
5. Características personales y otras consideraciones que pueden modular las concentraciones en el órgano diana.

Estas consideraciones incluyen el nivel de actividad física en el trabajo y el estado de salud previo de los trabajadores. La atención a la evaluación de la exposición a agentes que persisten en el medio ambiente o que tienden a acumularse en el organismo (p. ej., ciertos metales, radionúclidos o compuestos orgánicos estables) debe recibir una atención especial. Las concentraciones de estos materiales en el organismo pueden aumentar de manera perniciosa incluso con concentraciones ambientales aparentemente bajas.

Aunque la situación puede ser bastante compleja, con frecuencia no lo es. Muchas de las valiosas contribuciones a la identificación de peligros profesionales han sido realizadas por estudios en los que simplemente se ha utilizado el sentido común para evaluar la exposición. Las fuentes de información que pueden ser útiles para identificar y categorizar las exposiciones son:

1. Encuestas a los trabajadores.
2. Registros del personal y de la producción (registros del trabajo, descripción de los puestos de trabajo, historias de las instalaciones y de los procesos e inventarios químicos).
3. Opinión de los expertos.
4. Registros de higiene industrial (muestras de área, personal y superficies, vigilancia para asegurar el cumplimiento de las normas, informes detallados de encuestas y peligros para la salud).
5. Encuestas con trabajadores veteranos o jubilados.
6. Datos del control biológico.

La descripción más detallada posible de las exposiciones individuales ofrece una serie de ventajas. Es evidente que la probabilidad de éxito de un estudio aumentará en la medida en que las exposiciones de interés se describan correctamente. En segundo lugar, la credibilidad de los resultados aumenta cuando se controla mejor la posibilidad de confusión. Por ejemplo, los controles y los casos expuestos difieren en su situación de exposición, pero pueden diferir también en otros factores, medidos o no, que expliquen la enfermedad de interés. Sin embargo, cuando puede establecerse un gradiente de exposición en la población del estudio, es menos probable que persista el mismo grado de confusión en los subgrupos expuestos, reforzando así los resultados globales del estudio.

Matrices de empleo-exposición

Uno de los enfoques más prácticos y utilizados para la evaluación de la exposición consiste en estimar indirectamente las exposiciones basándose en la descripción de los puestos de trabajo. Las *matrices de empleo-exposición* pueden ser muy útiles cuando se dispone de historias laborales completas y existe una constancia razonable tanto en las tareas como en las exposiciones asociadas

a los puestos de trabajo investigados. A mayor escala, se han establecido grupos estándar de sectores industriales y puestos de trabajo partiendo de los datos del censo recogidos de forma rutinaria o de los datos profesionales recogidos en los certificados de defunción. Lamentablemente, la información que se mantiene en estos grandes sistemas de registro suele limitarse a la profesión "actual" o "habitual". Además, estos grupos estándar no tienen en cuenta las condiciones presentes en lugares de trabajo específicos, razón por la cual tienen casi siempre que considerarse estimadores aproximados de la exposición.

Por lo que respecta a los estudios de casos y controles que se realizan fuera del lugar de trabajo utilizando los registros existentes, puede conseguirse una evaluación detallada de la exposición recurriendo a la opinión de expertos para convertir los datos de las historias laborales obtenidos mediante encuestas personales en evaluaciones semicuantitativas de las exposiciones probables a agentes concretos (Siemietycki y cols. 1986). Para la evaluación de la exposición, puede solicitarse la ayuda de expertos como químicos e higienistas industriales, por sus conocimientos y su familiaridad con los distintos procesos industriales. Combinando los datos detallados del cuestionario con los conocimientos sobre los procesos industriales, este enfoque ha permitido caracterizar diferencias de exposición en los lugares de trabajo.

Las matrices de empleo-exposición se han utilizado también con éxito en estudios de una empresa o un sector industrial específico (Gamble y Spirtas 1976). Las empresas suelen conservar en sus archivos de personal las historias laborales de cada trabajador (una lista cronológica de los departamentos o puestos de trabajo de cada trabajador a lo largo de toda su vida profesional), que permiten conocer la historia laboral completa de los trabajadores desde que trabajaban en ese lugar. Estos datos pueden ampliarse mediante encuestas personales de los participantes en el estudio. El siguiente paso consiste en realizar un inventario de todas las descripciones de puestos de trabajo y designaciones de departamentos o áreas de trabajo durante el período del estudio. Esta lista puede llegar fácilmente a contener cientos o miles de entradas en las grandes fábricas con procesos múltiples o en distintas empresas dentro de un mismo sector de la industria, cuando incluye todos los puestos de trabajo relacionados con la producción, el mantenimiento, la investigación, la ingeniería, los servicios de apoyo y la administración que han existido a lo largo del tiempo (con frecuencia durante varias décadas), y si se consideran los cambios en los procesos industriales. La consolidación de los datos puede facilitarse mediante la creación de un archivo informatizado de todas las historias laborales y utilizando rutinas de edición para unificar la terminología de la descripción de los puestos de trabajo. Los puestos de trabajo que ocasionan exposiciones relativamente homogéneas pueden combinarse para simplificar el proceso de vincular las exposiciones a puestos de trabajo concretos. Sin embargo, la agrupación de puestos de trabajo y lugares de trabajo debe respaldarse, siempre que sea posible, con datos de mediciones recogidos utilizando una estrategia de muestreo adecuada.

Incluso cuando las historias laborales están informatizadas, el establecimiento de vínculos retrospectivos entre los datos sobre la exposición y los trabajadores puede ser una tarea difícil. Con toda seguridad, las condiciones del lugar de trabajo habrán cambiado a medida que haya cambiado la tecnología, la demanda de productos y la legislación. En muchas industrias pueden producirse también cambios en las formulaciones de los productos y en las pautas estacionales de producción. Aunque es posible que se mantengan registros permanentes de algunos de estos cambios, es menos probable que se conserven registros sobre los cambios estacionales y otros cambios marginales en los procesos y la producción. Por otra parte, los trabajadores

pueden haber recibido formación para realizar trabajos múltiples y rotar entre distintos puestos de trabajo en función de la demanda de productos. Todas estas circunstancias aumentan la complejidad de los perfiles de exposición de los trabajadores. No obstante, existen también lugares de trabajo que han permanecido relativamente invariables durante muchos años. En el análisis final, cada lugar de trabajo debe evaluarse considerando sus circunstancias particulares.

En última instancia, tendrá que resumirse la historia de las exposiciones de cada trabajador a lo largo de toda su vida laboral. Se ha demostrado que la manera de resumir dichas historias tiene una influencia considerable en las medidas finales del riesgo de exposición-efecto (Suárez-Almazor y cols 1992), razón por la cual debe seleccionarse con gran precaución la medida más adecuada para resumir la exposición.

Higiene industrial: mediciones ambientales

El control de las exposiciones en el trabajo es una actividad continua fundamental para la protección de la salud de los trabajadores. Por consiguiente, es posible que ya existan registros de higiene industrial en el momento de planificar un estudio epidemiológico. En tal caso, los datos deben analizarse para determinar en qué medida abarcan a toda la población de interés, qué período de tiempo cubren y con qué facilidad pueden relacionarse las mediciones con puestos de trabajo, áreas de trabajo y personas. Estas consideraciones servirán de ayuda tanto para evaluar la viabilidad del estudio epidemiológico como para identificar lagunas en los datos que pueden subsanarse con un muestreo adicional de la exposición.

La cuestión de cómo relacionar mejor los datos de las mediciones con puestos de trabajo y personas concretas tiene una especial importancia. La toma de muestras de áreas y zonas de respiración puede ser útil para que los higienistas industriales identifiquen las fuentes de emisión y adopten las medidas correctoras oportunas, pero su utilidad será menor para caracterizar las exposiciones reales de los trabajadores, a no ser que se hayan realizado estudios minuciosos en el tiempo de las actividades laborales de los trabajadores. Por ejemplo, la vigilancia continua de un área puede detectar exposiciones muy altas en ciertos momentos del día, pero no indica si los trabajadores se encontraban o no en ese área de trabajo en ese momento.

Los datos obtenidos de las muestras personales suelen proporcionar estimaciones más exactas de las exposiciones de los trabajadores siempre que la muestra seleccionada sea representativa, se tenga debidamente en cuenta el uso de prendas personales de protección y las condiciones de los procesos y las tareas de los puestos de trabajo se mantengan relativamente constantes de un día a otro. Las muestras personales pueden relacionarse directamente con trabajadores concretos mediante el uso de identificadores personales. Estos datos pueden generalizarse a otros empleados que ocupan el mismo puesto de trabajo o a otros períodos de tiempo. Sin embargo, Rappaport y cols. (1993), basándose en su propia experiencia, han advertido que las concentraciones de la exposición pueden variar mucho incluso entre trabajadores asignados a grupos de exposición considerados homogéneos. También en este caso tendrá que recurrirse a la opinión de los expertos para decidir si puede presumirse la homogeneidad de los grupos de exposición.

Los investigadores han combinado con éxito las matrices de puestos de trabajo y exposiciones con la utilización de los datos de las mediciones ambientales para estimar las exposiciones en de las celdas de la matriz. Si existen lagunas en los datos de las mediciones, éstas pueden llenarse mediante el uso de modelos de exposición. Para ello, será en general necesario desarrollar un modelo que relacione las concentraciones ambientales con otros

determinantes de las concentraciones de la exposición que sean más fáciles de evaluar (p. ej., volúmenes de producción, características físicas de las instalaciones, como uso de sistemas de ventilación aspirante, volatilidad del agente y naturaleza de la actividad laboral). El modelo se construye para entornos laborales con concentraciones ambientales conocidas y, a continuación, se utiliza para estimar concentraciones en entornos laborales similares en los que no se han realizado mediciones, pero sobre los que se dispone de información acerca de parámetros como ingredientes y volúmenes de producción. Este enfoque puede ser particularmente útil para la estimación retrospectiva de las exposiciones.

Otra importante cuestión relacionada con la evaluación es el tratamiento de la exposición a mezclas. En primer lugar, desde un punto de vista analítico, las técnicas disponibles no siempre son capaces de detectar por separado compuestos químicamente relacionados y eliminar las interferencias causadas por otras sustancias presentes en la muestra. Por consiguiente, tienen que evaluarse las limitaciones de los procedimientos analíticos utilizados para obtener los datos de las mediciones y modificar en consecuencia los objetivos del estudio. En segundo lugar, puede ocurrir que algunos agentes se utilicen casi siempre conjuntamente y, por consiguiente, que estén presentes más o menos en las mismas proporciones relativas en todo el medio ambiente de trabajo estudiado. En esta situación, los análisis estadísticos internos *per se* no servirán para saber si los efectos se deben a uno u otro agente o a una combinación de ambos. Este tipo de juicios sólo podrán emitirse una vez revisados otros estudios realizados en lugares que no están expuestos a las mismas mezclas de agentes. Finalmente, cuando unos materiales se sustituyen por otros dependiendo de las especificaciones del producto (p. ej., utilización de diferentes colorantes para obtener los contrastes de color deseados), puede que sea imposible atribuir efectos a un agente específico.

Control biológico

Los biomarcadores son alteraciones moleculares, bioquímicas o celulares que pueden medirse en medios biológicos como tejidos, células o fluidos corporales del ser humano. Una importante razón para desarrollar biomarcadores de la exposición es obtener una estimación de la dosis interna de un determinado agente. Este enfoque es especialmente útil cuando es posible que existan múltiples vías de exposición (p. ej., inhalación y absorción de la piel), cuando se utilizan prendas de protección de manera intermitente o cuando las condiciones de la exposición son imprevisibles. El control biológico puede ser especialmente útil cuando se sabe que los agentes de interés tienen una vida media biológica relativamente largas. Desde el punto de vista estadístico, las ventajas del control biológico frente al control ambiental pueden observarse hasta con agentes que tienen una vida media de tan sólo diez horas, dependiendo del grado de variabilidad ambiental (Droz y Wu 1991). La larga vida media de materiales como las dioxinas cloradas (medidas en años) convierten a estos compuestos en candidatos ideales para el control biológico. Al igual que con los métodos analíticos para la medición de las concentraciones atmosféricas, deben tenerse en cuenta las posibles interferencias. Por ejemplo, antes de utilizar un determinado metabolito como biomarcador, debe determinarse si otras sustancias comunes, como las contenidas en ciertas medicaciones o en el humo del tabaco, podrían metabolizarse para formar ese mismo metabolito. En general, el uso del control biológico para la evaluación de la exposición exige conocimientos básicos de farmacocinética.

Las mediciones suelen realizarse en el aire exhalado, la orina y la sangre. Las muestras de aire exhalado son útiles para

caracterizar exposiciones elevadas y de corta duración a disolventes que se han producido unos minutos o unas horas antes del momento de recoger la muestra. Las muestras de orina suelen recogerse para determinar las velocidades de excreción de los metabolitos del compuesto de interés. Las muestras de sangre pueden recogerse para la medición directa del compuesto, para la medición de metabolitos o para la determinación de aductos de ADN o proteínas (p. ej., aductos de albúmina o hemoglobina, y aductos de ADN en los linfocitos circulantes). También pueden tomarse muestras de las células de tejidos accesibles, como las células epiteliales de la zona bucal, para identificar aductos de ADN.

La determinación de la actividad de la colinesterasa en los hematíes y en el plasma constituye un ejemplo del uso de alteraciones bioquímicas para medir la exposición. Los pesticidas organofosforados inhiben la actividad de la colinesterasa y, por consiguiente, la medición de esta actividad antes y después de una exposición probable a estos compuestos puede ser un indicador útil de la intensidad de la exposición. Sin embargo, a medida que se progresa a lo largo del espectro de alteraciones biológicas, se hace cada vez más difícil distinguir entre biomarcadores de la exposición y del efecto. En general, las medidas del efecto no suelen ser específicas de la sustancia de interés, motivo por el cual en algunas ocasiones se tienen que descartar otras posibles explicaciones del efecto para justificar el uso de ese parámetro como medida de la exposición. Las medidas de la exposición deben estar directamente relacionadas con el agente de interés o deben constituir una base adecuada para relacionar una medida indirecta con el agente. A pesar de estos requisitos, el control biológico ofrece un gran potencial para mejorar la evaluación de la exposición en los estudios epidemiológicos.

Conclusiones

Para realizar comparaciones en los estudios de epidemiología del trabajo, se necesita un grupo de trabajadores expuestos y un grupo de trabajadores no expuestos. Este tipo de distinciones son aproximadas, pero pueden ayudar a identificar las áreas problemáticas. Sin embargo, cuanto más refinada sea la medida de la exposición, más útil será el estudio desde el punto de vista de su capacidad para identificar y desarrollar programas de intervención orientados al objetivo adecuado.

● **MEDIDAS QUE RESUMEN LA EXPOSICION DURANTE TODA UNA VIDA LABORAL**

Colin L. Soskolne

Los investigadores pueden considerarse afortunados cuando tienen a su disposición una cronología detallada de las experiencias de los trabajadores durante toda su vida laboral, que les ofrece una revisión histórica de los puestos de trabajo que han ocupado a lo largo de su vida. Para estos trabajadores, puede crearse una *matriz de empleo-exposición*, que permite asociar todos los puestos de trabajo que ha ocupado un trabajador con información específica sobre la exposición.

Las historias detalladas de la exposición deben resumirse con fines analíticos para detectar pautas evidentes que podrían causar problemas de salud y seguridad en el lugar de trabajo. Podemos imaginar una lista de, por ejemplo, 20 puestos de trabajo que un trabajador ha ocupado a lo largo de toda su vida profesional. Existen varias formas de resumir los datos sobre la exposición (para cada uno de los 20 puestos de trabajo en este

ejemplo) teniendo en cuenta la duración y/o la concentración, dosis o nivel de exposición.

Sin embargo, conviene recordar que las conclusiones de un estudio pueden ser diferentes según el método elegido (Suárez-Almazor y cols. 1992). En la Tabla 28.1, se ofrece el ejemplo de cinco medidas que resumen la exposición a lo largo de toda la vida profesional de un trabajador.

Índice de exposición acumulada. El índice de exposición acumulada es equivalente a la "dosis" en los estudios toxicológicos y representa la suma, durante toda una vida laboral, de los productos de la dosis y la duración de la exposición en cada uno de los sucesivos puestos de trabajo. El tiempo se incluye entre sus unidades.

Dosis media. La dosis media es la suma de los productos de la dosis y la duración de la exposición en cada uno de los sucesivos puestos de trabajo (p. ej., es decir, el índice de exposición acumulada) dividida por el tiempo total de exposición a cualquier dosis mayor de cero. La dosis media no incluye el tiempo entre sus unidades; esa medida será similar para una persona expuesta durante un largo período a una dosis pequeña que para una persona expuesta durante un corto periodo a una dosis elevada. Si se utiliza un diseño de casos y controles emparejados, la dosis media corresponde a la dosis media de exposición por unidad de tiempo de exposición. Se trata de una dosis media durante todo el tiempo real de exposición al agente considerado.

Dosis máxima. La dosis máxima se determina analizando la historia laboral de un trabajador para determinar la dosis máxima de exposición a la que ha estado expuesto dicho trabajador durante al menos 7 días seguidos durante el periodo de observación. La dosis máxima podría representar de manera incorrecta la exposición durante toda la vida laboral de una persona, porque su cálculo se basa en un procedimiento de maximización en lugar de promediación y, por consiguiente, no incluye entre sus unidades la duración de la exposición.

Dosis media ponderada en el tiempo. La dosis media ponderada en el tiempo es el índice de exposición acumulada dividido por el tiempo total de empleo. En cualquier diseño de casos y controles emparejados, este valor corresponde a la dosis media durante el tiempo total de empleo. Es diferente a la dosis media, ya que ésta corresponde a la media sólo durante el tiempo total de exposición real. Por consiguiente, la dosis media ponderada en el tiempo puede considerarse como una exposición media por

Tabla 28.1 • Fórmulas y dimensiones o unidades de las cinco medidas que resumen la exposición durante toda una vida laboral.

| Medida de la exposición | Fórmula | Dimensiones/ Unidades |
|------------------------------------|--|-----------------------|
| Índice de exposición acumulada | $\Sigma (\text{dosis} \times \text{tiempo de exposición})$ | dosis y tiempo |
| Dosis media | $\Sigma (\text{dosis} \times \text{tiempo de exposición}) / \text{tiempo total de exposición}$ | dosis |
| Dosis máxima | dosis máxima de exposición durante ≥ 7 días | dosis |
| Dosis media ponderada en el tiempo | $\Sigma (\text{dosis} \times \text{tiempo de exposición}) / \text{tiempo total de empleo}$ | dosis |
| Tiempo total de exposición | $\Sigma \text{ tiempo de exposición}$ | tiempo |

Adaptado de Suárez-Almazor y cols. 1992.

unidad de tiempo durante todo el período de empleo con independencia de la exposición *per se*.

Tiempo total de la exposición. El tiempo total de exposición es la suma de todos los períodos de tiempo asociados con la exposición y se expresa en unidades de tiempo. Esta medida resulta atractiva por su simplicidad. Sin embargo, los efectos en la salud deben relacionarse, no sólo con la duración de la exposición química, sino también con la intensidad de dicha exposición (concentración o dosis, por ejemplo).

Es evidente que la utilidad de una medida para resumir la exposición depende del peso que asigne a la duración de la exposición, al nivel de exposición o a ambas. Por consiguiente, diferentes medidas pueden producir diferentes resultados (Walker y Blettner 1985). Lo ideal es que la medida seleccionada se base en un conjunto de hipótesis justificables en relación con el mecanismo biológico postulado sobre la asociación del agente o la enfermedad objeto del estudio (Smith 1987). Sin embargo, este procedimiento no siempre es posible. Muchas veces se desconoce el efecto biológico de la duración de la exposición o la concentración del agente estudiado. En este contexto, el uso de diferentes medidas de la exposición puede ser útil para sugerir un mecanismo por el cual la exposición ejerce su efecto.

Cuando no existen modelos contrastados para evaluar la exposición, se recomienda utilizar distintas medidas de la exposición acumulada durante toda la vida laboral para estimar el riesgo. Este enfoque facilitará la comparación de los resultados obtenidos por distintos estudios.

● MEDICION DEL EFECTO DE UNA EXPOSICION

Shelia Hoar Zahm

La epidemiología mide la aparición de enfermedades y cuantifica las asociaciones entre enfermedades y exposiciones.

Medidas de la aparición de enfermedades

La aparición de enfermedades puede medirse con *frecuencias* (recuentos), pero se describe mejor con *tasas*, que constan de tres elementos: el número de personas afectadas (numerador), el número de miembros de la población fuente o basal (es decir, la población en situación de riesgo) de la que proceden las personas afectadas, y el período de tiempo abarcado. El denominador de la tasa es el total de personas-tiempo experimentado por la población fuente. Las tasas permiten realizar comparaciones más útiles que los recuentos entre poblaciones de diferentes tamaños. El *riesgo*, la probabilidad de que una persona desarrolle una enfermedad en un determinado plazo de tiempo, es una proporción que varía entre 0 y 1 y no es una *tasa per se*. La *tasa de ataque*, la proporción de miembros de una población que se ven afectados durante un período de tiempo específico, es técnicamente una medida del riesgo, no una tasa.

La morbilidad específica por enfermedades incluye la *incidencia*, que corresponde al número de nuevas personas en las que se diagnostica la enfermedad de interés. La *prevalencia* se refiere al número de casos existentes y la *mortalidad*, al número de personas que fallecen.

La *incidencia* se define como el número de nuevos casos diagnosticados durante un período de tiempo específico, mientras que la *tasa de incidencia* es ese número dividido por el total de personas-tiempo en la población fuente (Tabla 28.2). En el caso del cáncer, las tasas suelen expresarse como tasas anuales por 100.000 personas. Las tasas de otras enfermedades comunes pueden expresarse para un menor número de personas. Por

Tabla 28.2 • Medidas de la aparición de enfermedades: población hipotética observada durante un período de cinco años.

| | |
|---|--|
| Nuevos casos diagnosticados | 10 |
| Casos vivos previamente diagnosticados | 12 |
| Fallecidos, todas las causas* | 5 |
| Fallecidos, enfermedad de interés | 3 |
| Personas en la población | 100 |
| Años observados | 5 |
| Incidencia | 10 personas |
| Tasa anual de incidencia | $\frac{10 \text{ personas}}{100 \text{ personas} \times 5 \text{ años}} = 2.000 / 100.000 \text{ por año}$ |
| Prevalencia instantánea (al final del quinto año) | $(10 + 12 \cdot 3) = 19 \text{ personas}$ |
| Prevalencia durante un período (cinco años) | $(10 + 12) = 22 \text{ personas}$ |
| Tasa anual de muerte | $\frac{5 \text{ personas}}{100 \text{ personas} \times 5 \text{ años}} = 1.000 / 100.000 \text{ por año}$ |
| Tasa anual de mortalidad | $\frac{3 \text{ personas}}{100 \text{ personas} \times 5 \text{ años}} = 600 / 100.000 \text{ por año}$ |

*Para simplificar los cálculos, en este ejemplo se supone que todos los fallecimientos se producen al final del período de cinco años, de manera que las 100 personas de la población vivieron durante todo ese período.

ejemplo, las tasas de defectos congénitos suelen expresarse por 1.000 nacidos vivos. La *incidencia acumulada*, la proporción de personas que se convierten en casos durante un cierto período de tiempo, es una medida del riesgo medio de una población.

La *prevalencia* puede ser *prevalencia instantánea*, el número de casos de una enfermedad en un determinado punto en el tiempo, y la *prevalencia durante un período*, el número total de casos de una enfermedad que se sabe que han existido en algún momento durante un período específico.

La *mortalidad*, que se refiere a los fallecidos en lugar de a los nuevos casos diagnosticados de la enfermedad, refleja los factores que causan la enfermedad, así como los factores relacionados con la calidad de la asistencia médica, como la exploración selectiva, el acceso a la asistencia médica y la disponibilidad de tratamientos eficaces. En consecuencia, la generación de hipótesis y la investigación etiológica pueden facilitar más información y ser más fáciles de interpretar que los datos sobre la mortalidad. Sin embargo, los datos sobre la mortalidad suelen ser más fáciles de obtener que los datos sobre la incidencia cuando se trata de grandes poblaciones.

En general, se acepta que el término *tasa de muerte* significa la tasa de muerte por todas las causas, mientras que la *tasa de mortalidad* es la tasa de muerte por una causa específica. Para una enfermedad determinada, la *tasa de mortalidad de los casos* (técnicamente una proporción, no una tasa) es el número de personas que mueren como consecuencia de la enfermedad durante un período de tiempo determinado dividido por el número de personas con esa enfermedad. El complemento de la tasa de mortalidad de los casos es la *tasa de supervivencia*. La tasa de supervivencia a cinco años es una referencia común para enfermedades crónicas como el cáncer.

La aparición de una enfermedad puede variar entre distintos subgrupos de una población o dentro del mismo subgrupo a lo largo del tiempo. La medida de una enfermedad para una población completa, sin considerar ningún subgrupo, se denomina *tasa bruta*. Por ejemplo, la tasa de incidencia para todos los grupos de edad es una tasa bruta. Las tasas correspondientes a determinados grupos de edad son las *tasas específicas por edades*. Para comparar dos o más poblaciones con diferentes distribuciones de edad, deben calcularse las *tasas ajustadas por edades* (o *tasas estandarizadas por edades*) para cada población, multiplicando la tasa específica de cada grupo de edad por el porcentaje de ese grupo de edad en la población de referencia (p. ej., una de las poblaciones del estudio, la población de Estados Unidos en 1970) y, a continuación, sumando todos los grupos de edades para obtener una tasa global ajustada por edades. Las tasas pueden ajustarse de acuerdo con otros factores distintos a la edad, como raza, sexo o tabaquismo, si se conocen las tasas específicas por categorías.

El control y la evaluación de datos descriptivos pueden proporcionar claves sobre la etiología de la enfermedad, identificar subgrupos de alto riesgo que deben ser objeto de programas de intervención o exploración selectiva, y facilitar datos sobre la eficacia de dichos programas. Las fuentes de información que más se utilizan para las actividades de vigilancia son los certificados de defunción, las historias médicas, los registros del cáncer, los registros de otras enfermedades (p. ej., registros de defectos congénitos, registros de enfermedades renales en fase terminal), los registros de exposiciones profesionales, los registros de seguros de enfermedad o discapacidad y los registros de indemnización de los trabajadores.

Medidas de la asociación

La epidemiología intenta identificar y cuantificar factores que influyen en las enfermedades. El enfoque más sencillo de todos consiste en comparar la frecuencia de una enfermedad entre las personas expuestas a un factor sospechoso con su frecuencia en las personas no expuestas. La magnitud de la asociación entre exposición y enfermedad puede expresarse en términos *absolutos* o *relativos*. (Véase el recuadro de las páginas 28.14-15.)

Los efectos absolutos se miden con *diferencias de tasas* y *diferencias de riesgos* (Tabla 28.3). La *diferencia de tasas* es una primera tasa menos una segunda tasa. Por ejemplo, si la tasa de incidencia de leucemia en los trabajadores expuestos al benceno es de 72 por 100.000 personas-año y la tasa entre los trabajadores no expuestos es de 12 por 100.000 personas-año, la diferencia de tasas es de 60 por 100.000 personas-año. La *diferencia de riesgos* es la diferencia en los riesgos o en la incidencia acumulada y puede oscilar entre -1 y 1.

Los *efectos relativos* se basan en cocientes de tasas o medidas del riesgo en lugar de en diferencias. Un *cociente de tasas* es la tasa en una población dividida por la tasa en otra. El cociente de tasas se denomina también *cociente de riesgos*, *riesgo relativo*, *tasa relativa*, y *tasas relativas de incidencia* (o de *mortalidad*). La medida es adimensional y varía entre 0 e infinito. Cuando la tasa es similar en dos grupos (es decir, cuando la exposición no tiene ningún efecto), la *tasa relativa* es igual a la unidad (1). Cuando una exposición aumenta el riesgo, la tasa relativa es mayor de 1; por el contrario, un factor de protección dará lugar a un cociente entre 0 y 1. El *riesgo relativo en exceso* es el riesgo relativo menos 1. Por ejemplo, un riesgo relativo de 1,4 puede expresarse también como un riesgo relativo en exceso del 40 %.

En los estudios de casos y controles (llamados también estudios de casos y referentes), se identifican personas con la enfermedad (casos) y personas sin la enfermedad (controles o referentes). Se comparan las exposiciones a las que han estado expuestos los dos grupos en el pasado. La *probabilidad* de ser un

caso expuesto se compara con la *probabilidad* de ser un control expuesto. Al no disponerse del recuento total de las personas expuestas y no expuestas en las poblaciones fuente, no se pueden calcular las tasas de enfermedad. En su lugar, se pueden comparar los casos expuestos con los controles expuestos calculando la *probabilidad relativa* o el *índice de probabilidades* (Tabla 28.4).

Para indicar la intensidad de una asociación, se utilizan las medidas relativas del efecto más que las medidas absolutas. No obstante, las medidas absolutas pueden reflejar mejor la repercusión de una asociación para la salud pública. Un pequeño incremento relativo de una enfermedad común, como una cardiopatía, puede afectar a un mayor número de personas (mayor diferencia de riesgo) y tener mayor repercusión en la salud pública que un gran incremento relativo (pero una pequeña diferencia absoluta) de una enfermedad rara, como el angiosarcoma de hígado.

Pruebas de significación

Las pruebas de significación estadística suelen realizarse en medidas del efecto para evaluar la probabilidad de que el efecto observado difiera de la hipótesis nula (es decir, ausencia de efecto). Aunque muchos estudios, especialmente en otros campos de la investigación biomédica, expresan la significación con *valores p*, los estudios epidemiológicos suelen expresarla mediante *intervalos de confianza* (IC) (también llamados *límites de confianza*). Por ejemplo, un intervalo de confianza del 95 % es un rango de valores para la medida del efecto que incluye la medida estimada obtenida de los datos del estudio y cuya probabilidad de incluir el valor real es del 95 %. Los valores que quedan fuera de ese intervalo tienen pocas probabilidades de incluir la medida real del

Tabla 28.3 • Medidas de asociación en un estudio de cohortes.

| | Casos | Persona-años en riesgo | Tasa por 100.000 |
|--------------|-------|------------------------|------------------|
| Expuestos | 100 | 20.000 | 500 |
| No expuestos | 200 | 80.000 | 250 |
| Total | 300 | 100.000 | 300 |

$$\text{Diferencia de tasas (DT)} = 500/100.000 - 250/100.000 = 250/100.000 \text{ al año} = (146,06/100.000 - 353,94/100.000)^*$$

$$\text{Tasa relativa (o riesgo relativo) (RR)} = \frac{100 / 20.000}{200 / 80.000} = \frac{500}{250} = 2,0 (1,6 - 2,5)^*$$

$$\text{Riesgo atribuible en los expuestos (RA}_e\text{)} = 100/20.000 - 200/80.000 = 250/100.000 \text{ al año}$$

$$\text{Porcentaje de riesgo atribuible en los expuestos (RA}_e\text{ \%)} = \frac{\text{RR} - 1}{\text{RR}} \times 100 = \frac{2,0 - 1}{2,0} \times 100 = 50 \% (36 \% - 61 \%)$$

$$\text{Riesgo atribuible en la población (RAP)} = 300/100.000 - 200/80.000 = 50/100.000 \text{ al año}$$

$$\text{Porcentaje de riesgo atribuible en la población (RAP \%)} = \frac{300 / 100.000 - 200 / 80.000}{300 / 100.000} \times 100 = 16,7 \% (1,8 \% - 31,6 \%)^*$$

* Se indican entre paréntesis los intervalos de confianza del 95 % calculados utilizando las fórmulas del recuadro de la página siguiente.

Tabla 28.4 • Medidas de asociación en estudios de casos y controles: exposición al polvo de madera y adenocarcinoma de la cavidad nasal y de los senos paranasales.

| | Casos | Controles |
|--------------|-------|-----------|
| Expuestos | 18 | 55 |
| No expuestos | 5 | 140 |
| Total | 23 | 195 |

Probabilidad relativa (índice de probabilidad) (OR) =

$$\frac{18 \times 140}{55 \times 5} = 9,2 \text{ (3,2 - 25,9) }^*$$

Porcentaje de riesgo atribuible en los expuestos (RA_e %) =

$$\frac{OR - 1}{OR} \times 100 = \frac{9,2 - 1}{9,2} \times 100 = 89,1 \% \text{ (69,1 \% - 96,1 \%)}^*$$

Porcentaje de riesgo atribuible en la población (RAP %) =

$$\frac{P_0 (OR - 1)}{1 + P_0 (OR - 1)} \times 100 = \frac{0,28(9,2 - 1)}{1 + 0,28(9,2 - 1)} \times 100 = 70 \% \text{ (32,2 \% - 91,8 \%)}^*$$

donde P₀ = proporción de controles expuestos = 55/195 = 0,28

* Se indican entre paréntesis los intervalos de confianza del 95 % calculados utilizando las fórmulas del recuadro de la página siguiente.

Fuente: Adaptado de Hayes y cols. 1986.

efecto. Si el intervalo de confianza para una tasa relativa incluye la unidad, no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos comparados.

Los intervalos de confianza facilitan más información que los valores p. Un valor p elevado puede deberse al elevado valor de la medida de la asociación (p. ej., tasa relativa, diferencia de riesgos) o al gran tamaño de las poblaciones del estudio. Por ejemplo, una pequeña diferencia en las tasas de una enfermedad en una población grande puede dar lugar a un valor p altamente significativo. Las razones de este elevado valor p no pueden deducirse del propio valor p. Por el contrario, los intervalos de confianza permiten diferenciar estos dos factores. En primer lugar, la magnitud de efecto puede discernirse por los valores de la medida del efecto y los números abarcados por el intervalo. Los riesgos relativos elevados indican, por ejemplo, un mayor efecto. En segundo lugar, el tamaño de la población afecta a la anchura del intervalo de confianza. Las poblaciones pequeñas con estimaciones estadísticamente inestables generan intervalos de confianza más anchos que las grandes poblaciones.

El nivel de confianza elegido para expresar la variabilidad de los resultados (la "significación estadística") es arbitrario, pero generalmente se utiliza el 95 %, que corresponde a un valor p de 0,05. Un intervalo de confianza del 95 % tiene una probabilidad del 95 % de contener la medida real del efecto. Algunas veces se utilizan otros niveles de confianza, como el 90 %.

Las exposiciones pueden ser dicotómicas (p. ej., expuestos y no expuestos) o pueden abarcar muchos niveles de exposición. Las medidas del efecto (es decir, la respuesta) pueden variar según el nivel de exposición. La evaluación de la relación entre *exposición y respuesta* es una parte importante de la interpretación de los datos epidemiológicos. El análogo a la relación entre exposición y respuesta en los estudios animales es la relación entre "dosis y respuesta". Si la respuesta aumenta con el nivel de exposición, existe una mayor probabilidad de que la asociación sea causal que si no se observa ninguna tendencia. Entre las pruebas estadísticas utilizadas para evaluar la relación entre

exposición y respuesta figuran la prueba ampliada de Mantel y la prueba de la tendencia de chi cuadrado.

Estandarización

Para tener en cuenta otros factores además de la principal exposición de interés y la enfermedad, las medidas de la asociación pueden *estandarizarse* mediante técnicas de estratificación o regresión. La estratificación consiste en dividir la población en grupos homogéneos con respecto a un factor (p. ej., sexo, edad, tabaquismo). Seguidamente se calculan los riesgos relativos o *índices de probabilidades* para cada estrato, así como las medias globales ponderadas de los riesgos relativos o *índices de probabilidades*. Estos valores globales reflejan la asociación entre la exposición principal y la enfermedad ajustada al factor de estratificación; es decir, la asociación una vez eliminados los efectos del factor de estratificación.

Una *tasa relativa estandarizada* es el cociente entre dos tasas estandarizadas. En otras palabras, una tasa relativa estandarizada es la media ponderada de las tasas relativas por estratos, de manera que los coeficientes de ponderación para cada estrato corresponden a la distribución de personas-tiempo en el grupo no expuesto o de referencia. Las tasas relativas de dos o más grupos puede compararse cuando se utilizan los mismos coeficientes de ponderación. Pueden construirse intervalos de confianza tanto para las tasas relativas como para las tasas relativas estandarizadas.

La *tasa de mortalidad relativa estandarizada* es la media ponderada de las tasas relativas específicas por edades, en donde los coeficientes de ponderación (es decir, personas-tiempo en situación de riesgo) se obtienen del grupo del estudio y las tasas se obtienen de la población de referencia, es decir, la situación contraria a la de otras tasas relativas estandarizadas. La población habitual de referencia es la población general, cuyas tasas de mortalidad pueden conocerse fácilmente y cuyo tamaño hace que dichas tasas sean más estables que las tasas de una cohorte o subgrupo no expuesto de la población de trabajadores estudiada. La estandarización indirecta consiste en utilizar los coeficientes de ponderación de la cohorte en lugar de los de la población de referencia. La tasa de mortalidad relativa estandarizada es el cociente entre el número observado de muertes en una cohorte y el número esperado, calculándose éste a partir de las tasas de la población de referencia (el cociente suele multiplicarse por 100 para su presentación). Cuando no existe asociación, la tasa de mortalidad relativa estandarizada es igual a 100. En general no se puede comparar dos o más tasas de mortalidad relativas estandarizadas, ya que las tasas se obtienen de la población de referencia pero los coeficientes de ponderación se obtienen del grupo del estudio. Esta incapacidad de establecer comparaciones suele olvidarse en la interpretación de los datos epidemiológicos, con el resultado de que pueden extraerse conclusiones erróneas.

Efecto del trabajador sano

Es muy habitual que las cohortes de trabajadores presenten una tasa de mortalidad total menor que la población general, incluso aunque se encuentren en situación de mayor riesgo de mortalidad por ciertas causas como consecuencia de las exposiciones en el lugar de trabajo. Este fenómeno, llamado *efecto del trabajador sano*, refleja el hecho de que el estado de salud de cualquier subgrupo de la población activa suele ser, en conjunto, mejor que el de la población general, ya que ésta incluye tanto a los trabajadores como a todo tipo de personas incapacitadas para el trabajo como consecuencia de enfermedades y discapacidades. La tasa global de mortalidad en la población general suele ser mayor que en la población activa. La magnitud de este efecto varía según la causa de mortalidad.

Estimadores instantáneos e intervalos de confianza para las medidas de la aparición de enfermedades y de la asociación

| Medida | Estimador instantáneo | Intervalo de confianza del 95% |
|--|--|--|
| Tasa de incidencia (<i>I</i>) | $\frac{d}{pa}$ | $I \pm 1,96 \sqrt{\frac{d}{pa^2}}$ |
| Prevalencia (<i>P</i>) | $\frac{d}{T}$ | $P \pm 1,96 \sqrt{\frac{P(1-P)}{T}}$ |
| donde <i>d</i> = número de casos, <i>pa</i> = persona-años, y <i>T</i> = población total | | |
| Tasa de mortalidad relativa estandarizada (TMRE) | $\frac{d}{E} = \frac{\text{Casos observados}}{\text{Casos esperados}}$ | $TMRE_I = \frac{d}{E} \left(1 - \frac{1}{9d} - \frac{1,96}{3\sqrt{d}} \right)^3$ $TMRE_S = \frac{d+1}{E} \left(1 - \frac{1}{9(d+1)} + \frac{1,96}{3\sqrt{d+1}} \right)^3$ |

Tipos de estudios epidemiológicos y sus medidas de asociación y aparición de enfermedades

| | | Estudios de cohortes | | |
|--|--|---------------------------------------|------------------------|--|
| | | Expuestos | No expuestos | Total |
| Enfermos | | <i>d</i> ₁ | <i>d</i> ₀ | <i>d</i> _t |
| Persona-años | | <i>pa</i> ₁ | <i>pa</i> ₀ | <i>pa</i> _t |
| Medida | | Estimador instantáneo | | Intervalo de confianza del 95% |
| Riesgo relativo (RR) | | $\frac{d_1/pa_1}{d_0/pa_0}$ | | $\exp \left\{ \ln(RR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{d_1} + \frac{1}{d_0}} \right\}$ |
| Riesgo atribuible en los expuestos (RA _e) | | $\frac{d_1}{pa_1} - \frac{d_0}{pa_0}$ | | $RA_e \pm 1,96 \sqrt{\frac{d_1}{(pa_1)^2} + \frac{d_0}{(pa_0)^2}}$ |
| Porcentaje de riesgo atribuible en los expuestos (RA _e %) | | $\frac{RR-1}{RR} \times 100$ | | Límite inferior: $RA_e \%_I = \frac{RR_I - 1}{RR_I} \times 100$ Límite superior: $RA_e \%_S = \frac{RR_S - 1}{RR_S} \times 100$ |
| donde RR _I and RR _S = límite inferior y superior de RR | | | | |
| Riesgo atribuible en la población (RAP)% | | $\frac{R_1 - R_0}{R_1}$ | | $RAP \pm 1,96 \sqrt{\frac{d_0/(pa_0)^2}{(R_1)^2} + \frac{(R_0)^2}{(R_1)^4} - \frac{d_1}{(pa_1)^2}}$ |
| <i>R</i> ₁ = tasa en la cohorte total <i>R</i> ₀ = tasa en los no expuestos | | | | |

Estudios de casos y controles no emparejados

| | Expuestos | No expuestos |
|-----------|-----------------------|-----------------------|
| Casos | <i>n</i> ₁ | <i>m</i> ₁ |
| Controles | <i>n</i> ₀ | <i>m</i> ₀ |
| Total (T) | <i>n</i> | <i>m</i> |

Estudios de casos y controles no emparejados (continuación)

| Medida | Estimador instantáneo | Intervalo de confianza del 95% |
|---|---|--|
| Odds Ratio (OR) | $\frac{n_1 m_0}{n_0 m_1}$ | $\exp \left\{ \ln (OR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_0} + \frac{1}{m_1} + \frac{1}{m_0}} \right\}$ |
| Porcentaje de riesgo atribuible en los expuestos (RA _e %) | $\frac{OR - 1}{OR} \times 100$ | $RA_{e\%L} = \frac{OR_L - 1}{OR_L} \times 100$ $RA_{e\%S} = \frac{OR_S - 1}{OR_S} \times 100$ |
| donde OR _L and OR _S = límites superior e inferior de OR | | |
| Riesgo atribuible en la población (RAP)% | $\frac{P_0(OR - 1)}{1 + P_0(OR - 1)}$ | Límite inferior = $\frac{1}{1 + \frac{1 - RAP}{RAP} \cdot \exp(FE)}$ Límite superior = $\frac{1}{1 + \frac{1 - RAP}{RAP} \cdot \frac{1}{\exp(FE)}}$ |
| donde P ₀ = proporción de controles expuestos, FE = Factor de error = | $1,96 \sqrt{\left(\frac{n_1}{nn_0} + \frac{m_1}{mm_0} \right) \left(\frac{m_0 m}{n_1 m - m_1 n} \right)^2}$ | |

Estudios de casos y controles emparejados

| | Controles expuestos | Controles no expuestos |
|--------------------|---------------------|------------------------|
| Casos expuestos | f ₊₊ | f ₊₋ |
| Casos no expuestos | f ₋₊ | f ₋₋ |

donde f = frecuencia de parejas

| Medida | Estimador instantáneo | Intervalo de confianza del 95 % |
|---|---|--|
| Odds Ratio (OR) | $\frac{f_{+-}}{f_{-+}}$ | $\exp \left\{ \ln(OR) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{f_{+-}} + \frac{1}{f_{-+}}} \right\}$ |
| Porcentaje de riesgo atribuible en los expuestos (RA _e %) | $\frac{OR - 1}{OR} \times 100$ | $RA_{e\%L} = \frac{OR_L - 1}{OR_L} \times 100$ $RA_{e\%S} = \frac{OR_S - 1}{OR_S} \times 100$ |
| donde OR _L y OR _S = límites inferior y superior de OR | | |
| Riesgo atribuible en la población (RAP)% | $\frac{P_1(OR - 1)}{1 + P_1(OR - 1)}$ | Límite inferior = $\frac{1}{1 + \frac{1 - RAP}{RAP} \cdot \exp(FE)}$ Límite superior = $\frac{1}{1 + \frac{1 - RAP}{RAP} \cdot \frac{1}{\exp(FE)}}$ |
| donde P ₁ = proporción de casos expuestos, FE = Factor de error = | $1,96 \sqrt{\left(\frac{n_1}{nn_0} + \frac{m_1}{mm_0} \right) \left(\frac{m_0 m}{n_1 m - m_1 n} \right)}$ | |

Los Directores del capítulo

Por ejemplo, parece tener una menor importancia para el cáncer en general que para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La razón de ello es que la mayoría de los cánceres no son probablemente la consecuencia de una predisposición que actúe como criterio para la selección de los trabajadores a una edad más joven. Este efecto del trabajador sano tiende a disminuir con el tiempo en cualquier grupo de trabajadores.

Mortalidad proporcional

En algunas ocasiones, no se dispone de la tabulación completa de una cohorte (es decir, personas-tiempo en situación de riesgo) y sólo existe información sobre los fallecidos o algún subgrupo de los fallecidos de la cohorte (p. ej., fallecidos entre los trabajadores jubilados y actuales, pero no entre los trabajadores que abandonaron el empleo antes de percibir una pensión). El cálculo de las personas-años exige métodos especiales para evaluar las personas-tiempo, entre ellos las tablas de vida. Cuando no se dispone de información sobre el total de personas-tiempo para todos los miembros de la cohorte, con independencia de su situación de enfermedad, no se pueden calcular las tasas relativas estandarizadas ni las tasas de mortalidad relativas estandarizadas. En su lugar, puede utilizarse la *tasa de mortalidad relativa proporcional* (TMRP), que es el cociente entre el número observado de fallecidos por una causa específica y el número previsto, basado éste en la proporción de todos los fallecidos por esa causa específica en la población de referencia multiplicada por el número total de fallecidos en el grupo del estudio, multiplicado por 100.

La proporción de fallecidos por todas las causas tiene que sumar 1 (TMRP = 100) y, por esta razón, puede ocurrir que se obtengan unas tasas de mortalidad relativas proporcionales en exceso, cuando de hecho están artificialmente infladas por déficit reales en otras causas de muerte. Asimismo, algunos déficit aparentes pueden reflejar simplemente un exceso real de otras causas de muerte. Por ejemplo, si los pilotos de las aviones fumigadoras presentan un exceso real de mortalidad por accidente, el requisito matemático de que la TMRP por todas las causas combinadas sume 100 puede hacer que algunas causas de muerte parezcan deficientes aunque, en realidad, la mortalidad por esas causas sea mayor. Para mitigar este posible problema, los investigadores interesados principalmente en el cáncer pueden calcular *las tasas de mortalidad relativas proporcionales por cáncer* (TMRPC). Estas tasas comparan el número observado de muertes por cáncer con el número previsto, basado éste en la proporción de las muertes totales por cáncer (en lugar de por todas las causas) para el cáncer de interés en la población de referencia, multiplicado por el número total de muertes por cáncer en el grupo del estudio, multiplicado por 100. Así, la TMRPC no se verá afectada por una aberración (exceso o déficit) en una causa de muerte que nada tiene que ver con el cáncer, como accidentes, cardiopatías o enfermedades pulmonares no malignas.

Los estudios de las tasas de mortalidad relativas proporcionales pueden analizarse mejor utilizando *índices de probabilidad de la mortalidad*, un método que consiste esencialmente en analizar los datos como si fueron los de un estudio de casos y controles. Los "controles" son el subgrupo de todas las muertes que se cree que no están relacionadas con la exposición estudiada. Por ejemplo, en un estudio cuyo principal interés fuera el cáncer, el *índice de probabilidad* de la mortalidad podría calcularse comparando la exposición en los fallecidos por cáncer con la exposición en los fallecidos por enfermedades cardiovasculares. Este enfoque, como la TMRPC, evita los problemas de la TMRP que pueden surgir cuando la fluctuación en una causa de muerte afecta al riesgo aparente de otra simplemente porque la TMRP total debe ser igual a 100. Sin embargo, la elección de las causas

de la mortalidad que actuarán como controles es crítica. Como ya se ha dicho, esas causas no deben estar relacionadas con la exposición, aunque la posible relación entre exposición y enfermedad puede desconocerse para muchas enfermedades potenciales de control.

Riesgo atribuible

Existen medidas que expresan los casos de una enfermedad que pueden atribuirse a una exposición si la asociación observada entre exposición y enfermedad es causal. El *riesgo atribuible en los expuestos* (RA_e) es la tasa de la enfermedad en los expuestos menos la tasa de la enfermedad en los no expuestos. En los estudios de casos y controles no se pueden medir directamente las tasas de enfermedad, de manera que el RA_e sólo puede calcularse en estudios de cohortes. Otra medida más intuitiva es el *porcentaje de riesgo atribuible en los expuestos* ($RA_e \%$), que puede obtenerse en ambos tipos de estudios. El $RA_e \%$ es la proporción de casos que aparecen en la población expuesta y que pueden atribuirse a la exposición (véanse las fórmulas en las Tablas 28.3 y 28.4). El $RA_e \%$ es la tasa relativa (o el *índice de probabilidades*) menos 1, dividido por la tasa relativa (o *índice de probabilidades*), multiplicado por 100.

El *riesgo atribuible en la población* (RAP) y el *porcentaje de riesgo atribuible en la población* (RAP %), o *fracción etiológica*, indica los casos de una enfermedad en la población total, compuesta por personas expuestas y no expuestas, que se deben a la exposición si la asociación observada es causal. El RAP puede obtenerse de un estudio de cohortes (Tabla 28.3) y el RAP % puede calcularse tanto en estudios de cohortes como de casos y controles (Tablas 28.3 y 28.4).

Representatividad

Ya se han descritos algunas medidas del riesgo, todas las cuales utilizan una serie de métodos para el recuento de episodios y presumen la representatividad de dichos episodios en el grupo definido. Para explicar cualquier diferencia observada entre los resultados de distintos estudios, es esencial conocer los métodos que se han utilizado.

TIPOS DE DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Sven Hernberg

El epidemiólogo está interesado en conocer la relación entre variables, principalmente entre variables de exposición y efecto. Normalmente, los epidemiólogos desean averiguar si la presencia de una enfermedad está relacionada con la presencia de un agente específico (exposición) en la población. Las posibles maneras de estudiar esta relación varían considerablemente. Se puede identificar a todas las personas expuestas al agente y realizar su seguimiento para medir la incidencia de la enfermedad y compararla con la de una población no expuesta. También se pueden obtener muestras de las poblaciones expuestas y no expuestas sin tener que realizar un recuento completo de ellas. Una tercera alternativa consiste en identificar a todas las personas que desarrollan la enfermedad de interés en un determinado período de tiempo ("casos") y a un grupo adecuado de personas que no la desarrollan (una muestra de la población fuente de los casos) y determinar si las pautas de exposición difieren entre los dos grupos. El seguimiento de los participantes del estudio es otra posibilidad (en los llamados estudios longitudinales). En estos estudios, existe un intervalo de tiempo desde el momento en que se produce la exposición hasta el momento en que aparece la enfermedad. Otra alternativa consiste en realizar

un estudio transversal de la población, midiendo tanto la exposición como la enfermedad en el mismo punto en el tiempo.

En este artículo, se describen los tipos de estudios más comunes: cohortes, casos y referentes (casos y controles) y transversales. Para preparar el escenario de la descripción, consideremos una gran fábrica de rayón de viscosa situada en una pequeña ciudad. Se ha iniciado una investigación para determinar si la exposición al disulfuro de carbono aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Existen varias alternativas para el diseño de la investigación, algunas claramente más adecuadas que otras. La primera estrategia consiste en identificar a todos los trabajadores que han estado expuestos al disulfuro de carbono y realizar su seguimiento para determinar la mortalidad cardiovascular.

Estudios de cohortes

En un estudio de cohortes, todos los participantes comparten un episodio común, la exposición. En un estudio clásico de cohortes, primero se identifica a un grupo definido de personas expuestas y luego se realiza el seguimiento de todas ellas y se registra su morbilidad y/o mortalidad. Además de la exposición cualitativa habitual, la cohorte debe definirse también aplicando otros *criterios de selección*, como rango de edades, sexo (mujeres, hombres o ambos), duración mínima e intensidad de la exposición, ausencia de otras exposiciones, etc., para aumentar la validez y eficiencia del estudio. Al inicio del estudio, ningún miembro de la cohorte debe presentar la enfermedad estudiada, de acuerdo con el conjunto empírico de criterios utilizados para medir la enfermedad.

Si, por ejemplo, en un estudio de cohortes sobre los efectos del disulfuro de carbono en la morbilidad coronaria, la cardiopatía coronaria se mide empíricamente como infartos clínicos, las personas que al inicio del estudio tuviesen antecedentes de infartos coronarios tendrían que ser excluidas de la cohorte. Sin embargo, podrían aceptarse alteraciones electrocardiográficas sin antecedentes de infarto. Por el contrario, si la aparición de nuevos cambios electrocardiográficos fuera la medida empírica del resultado, los miembros de la cohorte tendrían que tener también electrocardiogramas normales al inicio del estudio.

La morbilidad (en términos de incidencia) o la mortalidad de una cohorte expuesta debe compararse con la de una cohorte de referencia que debe ser lo más parecida posible a la cohorte expuesta en todos los aspectos relevantes, excepto en la exposición, para estimar el riesgo relativo de enfermedad o muerte por la exposición. El uso de una cohorte similar, pero no expuesta, como población de referencia, es siempre preferible a la práctica habitual (e incorrecta) de comparar la morbilidad o la mortalidad de la cohorte expuesta con las tasas nacionales estandarizadas por edades, porque la población general no cumple los requisitos más elementales para la validez de la comparación. La tasa de morbilidad relativa estandarizada que se obtiene de esta comparación suele subestimar el riesgo relativo real debido a la existencia de un sesgo en la cohorte expuesta que impide la comparación entre las dos poblaciones. Este sesgo de comparación se denomina "efecto del trabajador sano". Sin embargo, no se trata de un "efecto" real, sino de un sesgo causado por una confusión negativa originada por la rotación selectiva en función de la salud en una población de trabajadores. (Las personas con peor estado de salud tienden a salir de las cohortes "expuestas" o a no entrar nunca en ellas y su destino final suele ser el grupo de desempleados de la población general.)

Puesto que la cohorte "expuesta" se define en función de una cierta exposición, sólo pueden estudiarse simultáneamente los *efectos causados por esa única exposición* (o mezcla de exposiciones). Por otra parte, el diseño de cohortes permite estudiar *varias enfermedades al mismo tiempo*. También pueden estudiarse

Tabla 28.5 • Formato habitual de las tablas de frecuencias para presentar los datos de una cohorte.

| Componente de la tasa de enfermedad | Cohorte expuesta | Cohorte no expuesta |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|
| Casos de enfermedad o muerte | c_1 | c_0 |
| Número de personas en la cohorte | N_1 | N_0 |

simultáneamente diferentes manifestaciones de la misma enfermedad; por ejemplo, angina de pecho, cambios electrocardiográficos, infarto de miocardio clínico y mortalidad coronaria. Los estudios de cohortes, además de ser adecuados para poner a prueba hipótesis específicas (p. ej., "la exposición al disulfuro de carbono causa cardiopatía coronaria"), pueden responder también a la pregunta más general de: "¿Qué enfermedades causa esa exposición?".

Por ejemplo, en un estudio de cohortes para investigar el riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón en los trabajadores de las fundiciones, los datos sobre la mortalidad se obtienen del registro nacional de causas de muerte. Aunque el estudio tiene como objetivo determinar si el polvo de las fundiciones causa cáncer de pulmón, esa fuente de datos permite obtener, con el mismo esfuerzo, información sobre todas las demás causas de muerte. Por consiguiente, pueden estudiarse al mismo tiempo otros posibles riesgos para la salud.

Un estudio de cohortes puede ser retrospectivo (histórico) o prospectivo (simultáneo). En ambos casos, la estructura del diseño es la misma. En algún momento o periodo de tiempo, se realiza el recuento de las personas expuestas y se mide el efecto de la exposición en todas las personas hasta una determinada fecha. La diferencia entre los estudios prospectivos y retrospectivos es el momento de realizar el estudio. En los estudios retrospectivos, dicha fecha ya ha pasado; en los prospectivos, hay que esperar a que llegue.

En el diseño retrospectivo, la cohorte se define en algún momento del pasado (por ejemplo, los expuestos el 1 de enero de 1961 o los expuestos en el trabajo entre 1961 y 1970). A continuación, se realiza el seguimiento de la morbilidad y/o la mortalidad de *todos los miembros de la cohorte* hasta el presente. Aunque "todos" significa también que debe realizarse el seguimiento de los que hayan abandonado el trabajo, en la práctica rara vez se consigue una cobertura del 100 %. No obstante, cuanto más completo sea el seguimiento, mayor será la validez del estudio.

En el diseño prospectivo, la cohorte se define en el presente o durante algún periodo futuro y, a continuación, se realiza el seguimiento de la morbilidad en el futuro.

Cuando se realizan estudios de cohortes, el seguimiento debe durar lo suficiente para que las variables de valoración tengan tiempo de manifestarse. En algunas ocasiones, aunque sólo se dispone de registros históricos que abarcan un corto periodo de tiempo en el pasado, sigue siendo conveniente utilizar esa fuente de datos, ya que así podrá reducirse el periodo de seguimiento prospectivo y se podrán conocer antes los resultados del estudio. En un caso así, podrían combinarse los diseños retrospectivos y prospectivos de cohortes. En la Tabla 28.5, se muestra el formato habitual de las tablas de frecuencia para presentar los datos de una cohorte.

La proporción observada de enfermos en la cohorte expuesta se calcula como:

$$R_1 = c_1/N_1$$

y la de la cohorte de referencia como:

$$R_0 = c_0/N_0$$

Seguidamente, el riesgo relativo (RR) se expresa como:

$$RR = \frac{c_1 / N_1}{c_0 / N_0}$$

N_0 y N_1 suelen expresarse en unidades de personas-tiempo en lugar de como el número de miembros de las poblaciones. La unidad persona-años se calcula para cada persona por separado. Muchas veces los miembros de una cohorte entran en la misma durante un cierto período de tiempo, pero en distintos momentos. Por consiguiente, sus períodos de seguimiento empezarán en fechas diferentes. Una vez que esas personas mueren o experimentan el episodio de interés, dejan de estar "en situación de riesgo" y no deben seguir contribuyendo al denominador de persona-años.

Si el riesgo relativo es mayor de 1, la morbilidad de la cohorte expuesta es mayor que la de la cohorte de referencia, y viceversa. El riesgo relativo es una estimación puntual y debe calcularse el correspondiente intervalo de confianza (IC). Cuanto mayor sea el estudio, más estrecho será el intervalo de confianza. Si el $RR = 1$ no se incluye en el intervalo de confianza (p. ej., si el IC del 95 % es de 1,4 a 5,8), el resultado puede considerarse "estadísticamente significativo" a ese nivel de probabilidad (en este ejemplo, $\alpha = 0,05$).

Si la población general se utiliza como población de referencia, c_0 se sustituye por la cifra "esperada", $E(c_1)$, que se obtiene de las tasas de morbilidad o mortalidad estandarizadas por edades de esa población (es decir, el número de casos que habrían ocurrido en la cohorte de no haber tenido lugar la exposición de interés). De esta forma se obtiene la tasa de mortalidad (o morbilidad) relativa estandarizada, TMRE. Por consiguiente,

$$TMRE = \frac{c_1}{E(c_1)} \times 100$$

También debe indicarse un intervalo de confianza para la TMRE. Cuando se publica un estudio, siempre es preferible indicar intervalos de confianza que valores p , porque la prueba de significación estadística no tiene sentido si la población general es la de referencia. Este tipo de comparación introduce un importante sesgo (el *efecto del trabajador sano* descrito antes), y la prueba de significación estadística, concebida en un principio para la investigación experimental, genera confusión en presencia de un error sistemático.

Supóngase que la pregunta que se investiga es si el polvo de cuarzo produce cáncer de pulmón. Normalmente el polvo de cuarzo se produce conjuntamente con otros cancerígenos, como los productos derivados del radón y los gases de escape de motores diesel en las minas, o los hidrocarburos poliaromáticos en las fundiciones. Los trabajadores de las canteras de granito no están expuestos a esos otros cancerígenos. Por consiguiente, el problema puede estudiarse mejor en los trabajadores de las canteras de granito.

Supóngase que se reclutan los 2.000 trabajadores contratados en 20 canteras entre 1951 y 1960 para formar la cohorte y se realiza el seguimiento de la incidencia de cáncer (o sólo la mortalidad), que se inicia diez años después de la primera exposición (para dejar un tiempo de inducción) y finaliza en 1990. Esto supone un período de seguimiento de 20 a 30 años (dependiendo del año de entrada) o, pongamos como media, un seguimiento durante 25 años de la mortalidad (o morbilidad) por cáncer en los 1.000 trabajadores de las canteras que eran específicamente trabajadores del granito. Debe registrarse la historia de la exposición de todos los miembros de la cohorte. Los trabajadores que hayan abandonado las canteras deben ser localizados, y se debe registrar su historia de exposición posterior. En países a cuyos habitantes se asigna un número de identificación único, se trata de un procedimiento sencillo regido

principalmente por las leyes nacionales sobre la protección de datos. Cuando no existe un sistema semejante, la localización de los trabajadores para su seguimiento puede ser extremadamente difícil. Si existen registros adecuados de mortalidad o morbilidad, puede consultarse el registro nacional de causas de muerte para obtener la mortalidad total por cáncer y la mortalidad específica para distintos tipos de cáncer (en el caso del cáncer, el registro nacional del cáncer es la mejor fuente de información porque contiene diagnósticos más exactos y porque también facilita datos sobre la incidencia (o morbilidad)). Las tasas de mortalidad (o tasas de incidencia por cáncer) pueden compararse con los "números previstos", que se obtienen de las tasas nacionales utilizando como base las personas-años de la cohorte expuesta.

Supóngase que se han encontrado 70 casos mortales de cáncer de pulmón en la cohorte, cuando el número previsto (el número que se habría producido de no haber existido la exposición) es de 35. Así:

$$c_1 = 70, E(c_1) = 35$$

$$\frac{c_1}{E(c_1)} \times 100 = 200 \text{ (95\% IC: 160 - 250)}$$

Por consiguiente, la TMRE = 200, lo que indica que el riesgo de morir por cáncer de pulmón es dos veces mayor en los expuestos. Si se dispone de datos detallados sobre la exposición, la mortalidad por cáncer puede estudiarse como una función de diferentes períodos de latencia (pongamos 10, 15, 20 años), del trabajo en diferentes canteras (diferentes tipos de granito), diferentes períodos históricos, diferentes intensidades de exposición, etc. Sin embargo, los 70 casos no pueden subdividirse en demasiadas categorías, ya que su número se haría rápidamente demasiado pequeño para poder realizar análisis estadísticos.

Estos dos tipos de estudios de cohortes presentan ventajas y desventajas. La mayoría de los estudios retrospectivos tan sólo permiten determinar la mortalidad, ya que normalmente no se dispone de datos sobre las manifestaciones más leves. Los registros del cáncer constituyen una excepción, posiblemente junto con algunos otros registros, como los de accidentes cerebrovasculares o altas hospitalarias. La evaluación retrospectiva de la exposición plantea siempre problemas y la calidad de los datos sobre la exposición suele ser bastante mala en este tipo de estudios, pudiendo enmascarar el efecto. Por otra parte, al haber ocurrido ya los casos, tienen la ventaja de poder disponer mucho antes de los resultados; por ejemplo, en el plazo de dos o tres años.

Un estudio de cohortes prospectivo es más fácil de planificar para atender las necesidades del investigador y los datos sobre la exposición pueden recogerse de una manera más exacta y sistemática. Asimismo, permite medir diferentes manifestaciones de una enfermedad, repetir las mediciones tanto de la exposición como de sus efectos, estandarizar todas las mediciones y comprobar su validez. Pero si se trata de una enfermedad con un largo período de latencia (como el cáncer), tendrá que pasar mucho tiempo—incluso 20 ó 30 años—antes de poder conocer los resultados del estudio, tiempo durante el cual pueden suceder muchas cosas, por ejemplo, la rotación de los investigadores, la mejora de las técnicas para medir la exposición, la remodelación o el cierre de las fábricas que participan en el estudio, etc. Todas estas circunstancias ponen en peligro el éxito del estudio. Por otra parte, los estudios prospectivos suelen ser más costosos que los retrospectivos, pero esto se debe principalmente al número mucho mayor de mediciones realizadas (vigilancia repetida de la exposición, reconocimientos médicos, etc.) y no al coste del registro de los fallecimientos. Por consiguiente, los *costes por unidad de información* no son necesariamente superiores a los de los estudios retrospectivos. Considerando todo lo anterior, puede

decirse que los estudios prospectivos son más adecuados para enfermedades con periodos de latencia relativamente cortos y que requieran un corto período de seguimiento, mientras que los estudios retrospectivos son preferibles para las enfermedades con largos periodos de latencia.

Estudios de casos y controles (o de casos y referentes)

Volvamos a la fábrica de rayón de viscosa. Si se han perdido las listas de los trabajadores expuestos, no podrá realizarse un estudio de cohortes retrospectivo. Podría realizarse un estudio de cohortes prospectivo, pero tendría que transcurrir mucho tiempo antes de que pudieran conocerse los resultados. Otra posibilidad sería comparar a las personas que mueren por cardiopatía coronaria en una ciudad durante un cierto periodo de tiempo con una muestra de la población total en el mismo grupo de edad.

El diseño clásico de casos y controles (o casos y referentes) se basa en el muestreo de una población dinámica (abierta, caracterizada por la rotación de sus miembros). Esta población puede ser la de todo un país, un distrito o un municipio (como en nuestro ejemplo), o puede ser una población definida por criterios administrativos, como la de los pacientes ingresados en un hospital. Tanto los casos como los controles (referentes) se obtienen de esta población definida.

La técnica consiste en identificar todos los casos de la enfermedad de interés que existen en un *punto* en el tiempo (casos prevalentes) o que han ocurrido durante un cierto *período* de tiempo (casos incidentes). Así, los casos pueden extraerse de los registros de morbilidad o mortalidad o recabarse directamente de los hospitales o de otras fuentes de diagnósticos válidos. Los controles se obtienen de una *muestra* de esa misma población, ya sea excluyendo o no los casos. Otra posibilidad consiste en *seleccionar* como controles a pacientes con otras enfermedades, pero esos pacientes deben ser representativos de la población de la que proceden los casos. Pueden seleccionarse uno o más controles (es decir, referentes) para cada caso. El muestreo es lo que diferencia este tipo de estudio de los estudios de cohortes, ya que en éstos se examina la población total. No hace falta decir que las ventajas de los estudios de casos y controles en términos de ahorro de costes son considerables, pero es importante que la muestra sea *representativa* de la población total de la que se obtienen los casos (es decir, la "base del estudio"); de lo contrario, puede incorporarse un sesgo al estudio.

Una vez identificados los casos y controles, se registran sus historias de exposición por medio de cuestionarios, encuestas o, en algunos casos, aprovechando los registros existentes (p. ej., registros de nóminas de los que puede deducirse la historia profesional de los trabajadores). Los datos pueden obtenerse de los propios participantes o, cuando estos han fallecido, de sus familiares más próximos. Para asegurar una memoria simétrica, es importante que la proporción de fallecidos y vivos sea la misma en los casos y en los controles, ya que los familiares próximos suelen facilitar menos detalles sobre la historia profesional que los propios trabajadores. La información sobre la pauta de exposición entre los casos frente a los controles proporciona una estimación del *índice de probabilidades* (OR), una medida indirecta del *riesgo de desarrollar la enfermedad en los expuestos* frente al riesgo en los no expuestos.

El diseño de los estudios de casos y controles se basa en la información sobre la exposición obtenida de pacientes con determinada enfermedad (es decir, los casos) y de una muestra de personas no enfermas (es decir, los controles) de la misma población de la que proceden los casos. Por este motivo, sólo puede investigarse la relación entre la exposición y *una enfermedad*, aunque permite el estudio simultáneo del efecto de *varias exposiciones diferentes*. El estudio de casos y referentes es adecuado

para responder a preguntas específicas de investigación, por ejemplo, "¿Está la cardiopatía coronaria causada por la exposición a disulfuro de carbono?", pero también ayuda a responder preguntas más generales como "¿Qué exposiciones pueden causar esta enfermedad?"

Tomemos como ejemplo la pregunta de si la exposición a disolventes orgánicos produce cáncer primario de hígado en Europa. Los casos de cáncer primario de hígado, una enfermedad relativamente poco frecuente en Europa, se obtienen del registro nacional del cáncer en el país en cuestión. Supongamos que la serie de casos está formada por todos los cánceres que han ocurrido durante un período de tres años. Por consiguiente, la base de la población del estudio es un seguimiento durante tres años de toda la población de ese país. Los controles se obtienen de una muestra de personas sin cáncer de hígado que pertenecen a la misma población. Por razones de comodidad (para poder muestrear los controles de la misma fuente), se pueden utilizar como controles los pacientes con otro tipo de cáncer no relacionado con la exposición a disolventes. El cáncer de colon no tiene ninguna relación conocida con la exposición a disolventes; por consiguiente, los controles pueden seleccionarse entre pacientes con este tipo de cáncer. (El uso de controles con cáncer minimiza el sesgo de memoria, ya que la exactitud de la historia facilitada por casos y controles es, en conjunto, simétrica. No obstante, si existiera alguna relación en ese momento desconocida entre el cáncer de colon y la exposición a disolventes que se demostrara más adelante, este tipo de controles causaría una subestimación del riesgo real, no una exageración del mismo.)

Para conseguir una mayor potencia estadística, pueden seleccionarse dos controles por cada caso de cáncer de hígado. (Pueden seleccionarse más de dos controles, pero la disponibilidad de fondos suele ser un factor limitante. Si se dispusiera de fondos ilimitados, quizás lo óptimo sería seleccionar hasta cuatro controles. A partir de cuatro, se aplica la ley de los rendimientos decrecientes.) Una vez obtenido el permiso adecuado de las autoridades responsables de la protección de los datos, se contacta con los casos y controles o con sus familiares próximos, normalmente enviándoles por correo un cuestionario en el que se solicita una historia profesional detallada, con especial énfasis en una lista cronológica de los nombres de todas las empresas, los departamentos de trabajo, las tareas de los puestos de trabajo y el tiempo que ha trabajado en cada puesto. Estos datos pueden obtenerse de los familiares aunque con cierta dificultad y, desde luego, lo que no suelen recordar son los nombres de las sustancias químicas o de los productos comerciales. El cuestionario debe incluir también preguntas sobre posibles variables de confusión, como consumo de alcohol, exposición a alimentos que contienen aflatoxinas o infecciones como hepatitis B y C. Para obtener una tasa de respuesta suficientemente alta, se envían dos recordatorios con tres semanas de intervalo a todos los que no hayan respondido al cuestionario. De esta forma, se suele conseguir una tasa final de respuesta superior al 70 %. Seguidamente, las historias profesionales son analizadas por un higienista industrial que no sabe si los encuestados son casos o controles y que clasifica la exposición a disolventes como elevada, intermedia, leve, inexistente o desconocida. Los diez años de exposición inmediatamente anteriores al diagnóstico del cáncer se excluyen, porque es biológicamente imposible que los cancerígenos de tipo iniciador puedan ser la causa del cáncer con un período de latencia tan corto (aunque los promotores sí podrían serlo, de hecho). En esta etapa, se pueden diferenciar también los tipos de exposición a disolventes. Al haberse obtenido unas historias profesionales completas, se pueden analizar también otras exposiciones que no se incluyen en la hipótesis inicial del estudio. A continuación pueden calcularse los *índices de*

Tabla 28.6 • Ejemplo de presentación de los datos de casos y controles.

| | Clasificación de la exposición | |
|----------|--------------------------------|--------------|
| | Expuestos | No expuestos |
| Casos | c_1 | c_0 |
| No casos | n_1 | n_0 |

probabilidad de la exposición a cualquier disolvente, a ciertos disolventes, a mezclas de disolventes, a diferentes intensidades de la exposición y durante diferentes períodos de tiempo en relación con el diagnóstico del cáncer. Conviene excluir del análisis a las personas con exposición desconocida.

Los casos y controles pueden muestrearse y analizarse como series independientes o como grupos emparejados. El emparejamiento significa que la selección del control para cada caso se basa en determinadas características o atributos que permiten formar parejas (o conjuntos, si se selecciona más de un control para cada caso). El emparejamiento suele realizarse en función de uno o más de esos factores, como edad, estado vital, tabaquismo, año en que se diagnosticó el caso, etc. En nuestro ejemplo, los casos y controles se emparejan en función de la edad y el estado vital. (El estado vital es importante, ya que los pacientes suelen proporcionar una historia más detallada de las exposiciones que sus familiares próximos y la simetría es esencial para la validez del estudio). En la actualidad, se recomienda restringir el emparejamiento porque este procedimiento puede introducir una confusión negativa (que enmascare el efecto).

Si un control se empareja con un caso, el diseño se llama *diseño de parejas*. Siempre que el coste de seleccionar un mayor número de controles no sea prohibitivo, la selección de más de un referente por caso aumenta la estabilidad del estimador del OR y, por consiguiente, la eficiencia del estudio en relación con su tamaño.

En la Tabla 28.6 se indica la manera de presentar los resultados de un estudio de casos y controles no emparejados.

A partir de esta tabla, puede calcularse la *probabilidad* de exposición en los casos y la de exposición en la población (los controles) y dividir ambas para obtener el *índice de probabilidades* de la exposición, OR (odds ratio). Para los casos, la *probabilidad* de exposición es c_1/c_0 , y para los controles es n_1/n_0 . El OR se calcula entonces como:

$$OR = \frac{c_1/c_0}{n_1/n_0} = \frac{c_1 n_0}{c_0 n_1}$$

Si el número de casos expuestos es relativamente mayor que el de los controles expuestos, el OR será mayor de 1 y viceversa. Al igual que para el riesgo relativo, también tienen que calcularse e indicarse los intervalos de confianza para el OR.

Supongamos otro ejemplo, el de un centro de medicina del trabajo de una gran empresa que atiende a 8.000 empleados expuestos a distintos tipos de polvo y otros agentes químicos. En nuestro caso, estamos interesados en la relación entre la exposición a mezclas de polvo y la bronquitis crónica. El estudio incluye el seguimiento de esta población durante un año. Hemos establecido los criterios de diagnóstico para la bronquitis crónica como "tos y expectoración por las mañanas durante tres meses en dos años consecutivos". Los criterios para la exposición "positiva" al polvo se definen antes de que se inicie el estudio. Todos los pacientes que visitan el centro médico y que cumplen estos criterios durante el período de un año se consideran un caso y el siguiente paciente que solicita asistencia médica por problemas no pulmonares se selecciona como control. Supongamos que se

reclutan 100 casos y 100 controles durante el período del estudio. Supongamos también que 40 casos y 15 controles se clasifican como expuestos al polvo. Así:

$$c_1 = 40, c_0 = 60, n_1 = 15, y n_0 = 85.$$

En consecuencia,

$$OR = \frac{40 \times 85}{60 \times 15} = 3,78$$

En el ejemplo anterior, no se ha considerado la posibilidad de que exista una confusión que distorsione el OR por diferencias sistemáticas en los casos y los controles con relación a una variable como la edad. Una forma de reducir el sesgo sería emparejar los controles y casos en función de la edad u otros factores sospechosos. De esta manera se obtendrían los datos que aparecen en la Tabla 28.7.

El análisis se centra en las parejas discordantes: es decir, "caso expuesto, control no expuesto" (f_{+-}); y "caso no expuesto, control expuesto" (f_{-+}). Cuando los dos miembros de una pareja están o no expuestos, la pareja se ignora. El OR en un estudio de parejas se define como:

$$OR = \frac{f_{+-}}{f_{-+}}$$

En un estudio de la asociación entre el cáncer nasal y la exposición a polvo de madera, participaron un total de 164 parejas de casos y controles. En sólo una pareja, tanto el caso como el control habían estado expuestos y, en 150 parejas, ni el control ni el caso habían estado expuestos. Estas parejas se excluyeron del resto del estudio. En 12 parejas, el caso, pero no el control, había estado expuesto, y en una pareja, el control, pero no el caso. Así pues:

$$OR = \frac{f_{+-}}{f_{-+}} = \frac{12}{1} = 12 \text{ (95 \% IC 1,56-92,29)}$$

y, al no estar la unidad dentro de este intervalo, el resultado es estadísticamente significativo; es decir, existe una asociación estadísticamente significativa entre el cáncer nasal y la exposición al polvo de madera.

Los estudios de casos y controles son más eficientes que los estudios de cohortes cuando la *enfermedad es poco frecuente*: de hecho, pueden constituir la única alternativa posible. Sin embargo, también pueden utilizarse para estudiar enfermedades frecuentes. Si la *exposición es poco frecuente*, el mejor diseño epidemiológico o el único posible es el estudio de una cohorte basada en la exposición. Por supuesto, las exposiciones comunes también pueden estudiarse con diseños de cohortes. La elección entre diseños de cohortes o casos y controles cuando tanto la exposición como la enfermedad son frecuentes suele depender de ciertas consideraciones relacionadas con la validez.

Al basarse los estudios de casos y controles en datos retrospectivos de la exposición, generalmente recurriendo a la memoria de los participantes, el punto débil de este diseño es la inexactitud de la información sobre la exposición, cuyo resultado

Tabla 28.7 • Presentación de los datos de casos y controles si se empareja un control con cada caso.

| | Referentes | |
|----------------|----------------|----------------|
| | Exposición (+) | Exposición (-) |
| Casos | | |
| Exposición (+) | f_{++} | f_{+-} |
| Exposición (-) | f_{-+} | f_{--} |

puede ser el enmascaramiento del efecto por una clasificación errónea (simétrica) *no diferencial* de la exposición. Además, algunas veces la memoria puede ser asimétrica entre los casos y controles, creyéndose en general que los casos recuerdan "mejor" (sesgo de memoria). La memoria selectiva puede introducir un sesgo de magnificación del efecto por la clasificación errónea (asimétrica) *diferencial* de la exposición. La ventaja de los estudios de casos y controles es su eficacia con relación al coste y su capacidad para resolver un problema con relativa rapidez. Gracias a las técnicas de muestreo, se pueden investigar poblaciones diana muy grandes (p. ej., a través de los registros nacionales del cáncer), aumentando así la potencia estadística del estudio. En países en los que la legislación sobre la protección de los datos o la ausencia de unos registros adecuados de población y morbilidad no permite realizar estudios de cohortes, los estudios de casos y controles basados en los hospitales puede ser la única forma práctica de realizar una investigación epidemiológica.

Muestreo de casos y controles dentro de una cohorte (estudios de casos y controles anidados en una cohorte)

Un estudio de cohortes puede diseñarse también para realizar el seguimiento de una muestra en lugar de la población completa. Este diseño se denomina estudio de casos y controles "anidados" en una cohorte. El método de muestreo dentro de la cohorte establece diferentes criterios para la selección de la cohorte, porque en este caso las comparaciones se realizan dentro de la misma cohorte. Por consiguiente, la cohorte debe incluir, no sólo a los trabajadores sometidos a elevadas exposiciones, sino también a trabajadores sometidos a exposiciones menores e incluso a trabajadores no expuestos, para conseguir *contrastes de exposición* dentro de la misma cohorte. Es importante que estos requisitos diferentes para la selección de la cohorte se tengan en cuenta a la hora de reclutar a sus miembros. Si se realiza un primer análisis de toda una cohorte a la que se le aplica como criterio de selección una exposición "elevada" y más adelante se realiza un estudio de casos y controles "anidado" en esa misma cohorte, la sensibilidad del estudio se reduce. El efecto se enmascara porque los contrastes de exposición son insuficientes "por diseño", al no existir variabilidad en la exposición experimentada por los miembros de la cohorte.

Sin embargo, siempre que la cohorte presente una amplia variedad de situaciones de exposición, los estudios de casos y controles anidados en una cohorte resultan muy atractivos. Se reclutan todos los casos que aparecen en la cohorte durante el período de seguimiento para formar la serie de casos, pero sólo se obtiene una *muestra* de los demás miembros de la cohorte para formar la serie de controles. Seguidamente, los investigadores obtienen información detallada sobre la exposición, como en el diseño tradicional de casos y controles, entrevistando a los casos y controles (o a sus familiares próximos), analizando los registros del personal de las empresas, construyendo *matrices de puestos de trabajo y exposición*, o combinando dos o más de estos métodos. Los controles pueden emparejarse con los casos o pueden tratarse como series independientes.

La estrategia del muestreo puede ser menos costosa que la recopilación exhaustiva de información sobre todos los miembros de la cohorte. En particular, al estudiarse sólo una muestra de los controles, pueden dedicarse más recursos a realizar una evaluación detallada y exacta de la exposición de todos los casos y controles. Sin embargo, este tipo de diseño plantea los mismos problemas de potencia estadística que los estudios clásicos de cohortes. Para conseguir una potencia estadística adecuada, la cohorte debe incluir siempre un número "adecuado" de casos expuestos, dependiendo de la magnitud del riesgo que se intenta detectar.

Diseños de estudios transversales

En un sentido científico, un diseño transversal es una sección transversal de la población del estudio, sin tener en cuenta ninguna consideración relacionada con el tiempo. Tanto la exposición como la morbilidad (prevalencia) se miden en el mismo punto en el tiempo.

Desde el punto de vista etiológico, este tipo de estudio presenta muchas limitaciones, en parte porque sólo hace referencia a la prevalencia, y pasan por alto la incidencia. La prevalencia es una medida compuesta que depende tanto de la incidencia como de la duración de la enfermedad. Esto determina que los estudios transversales tengan que limitarse a enfermedades de larga duración. Otro problema incluso más grave es el marcado sesgo negativo causado por la eliminación, por problemas de salud, de las personas más sensibles a los efectos de la exposición en el grupo de expuestos. Por ello, los problemas etiológicos se resuelven mejor con diseños longitudinales. De hecho, los estudios transversales no permiten extraer ninguna conclusión sobre si la exposición precede a la enfermedad o viceversa. El diseño transversal sólo tiene sentido etiológico si existe una relación en tiempo real entre la exposición y el resultado, lo que significa que la exposición tiene que tener efectos inmediatos. Sin embargo, la exposición puede medirse transversalmente de manera que represente un período más largo en el pasado (p. ej., el nivel sanguíneo de plomo) y su efecto medirse en términos de prevalencia (p. ej., velocidades de conducción nerviosa). Este estudio sería, por tanto, una mezcla de diseño longitudinal y transversal, y no una simple sección transversal de la población del estudio.

Encuestas descriptivas transversales

Las encuestas transversales suelen ser más útiles para fines prácticos y administrativos que científicos. Los principios epidemiológicos pueden aplicarse a las actividades sistemáticas de vigilancia en el contexto de la higiene industrial, entre ellas las siguientes:

- Observación de la morbilidad asociada a una profesión, un área de trabajo o determinadas exposiciones.
- Encuestas periódicas de los trabajadores expuestos a peligros profesionales conocidos.
- Exploración de los trabajadores que entran en contacto con nuevos peligros para la salud.
- Programas de control biológico.
- Encuestas sobre la exposición para identificar y cuantificar los peligros.
- Programas de exploración selectiva en diferentes grupos de trabajadores.
- Evaluación de la proporción de trabajadores que requieren controles preventivos o periódicos (p. ej., presión arterial, cardiopatía coronaria).

Es importante elegir unos indicadores que sean representativos, válidos y específicos para todo tipo de encuestas. Al contrario que para el diagnóstico clínico, en una encuesta o en un programa de exploración selectiva sólo pueden realizarse un número reducido de pruebas y, por consiguiente, el valor predictivo de estas pruebas es importante. Los métodos poco sensibles no detectan la enfermedad de interés, mientras que los métodos muy sensibles producen demasiados resultados falsos positivos. Todas las actividades orientadas a la detección de casos (es decir, exploración selectiva) deben incluir también mecanismos para prestar asistencia a las personas que han dado resultados "positivos", tanto en términos de diagnóstico como de tratamiento. De lo contrario, el único resultado de estas actividades será la frustración, pudiendo el estudio causar más daños que beneficios.

● ASPECTOS RELACIONADOS CON LA VALIDEZ DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

Annie J. Sasco

La necesidad de la validez

La epidemiología tiene como finalidad facilitar información sobre las enfermedades que afectan a las poblaciones. En particular, puede utilizarse para obtener información sobre las causas profesionales de los problemas de salud. Esta información se deriva de los estudios realizados en grupos de personas que presentan una enfermedad, comparándolas con personas que no presentan dicha enfermedad. Otro enfoque consiste en analizar las enfermedades que aparecen en personas sometidas a ciertas exposiciones en su trabajo y compararlas con las pautas de esas mismas enfermedades en las personas que no están sometidas a dichas exposiciones. De esta forma, se puede estimar el riesgo de enfermedad asociado a exposiciones específicas. Si se pretende que la información obtenida de este tipo de estudios pueda utilizarse para diseñar programas de prevención, identificar enfermedades profesionales e indemnizar debidamente a los trabajadores afectados por las exposiciones, estos estudios deben ser válidos.

La *validez* puede definirse como la capacidad de un estudio para reflejar la situación real. Un estudio válido es, por consiguiente, aquel que mide correctamente la asociación (ya sea positiva, negativa o inexistente) entre una exposición y una enfermedad y que describe la dirección y la magnitud de un riesgo real. Se pueden distinguir dos tipos de validez: interna y externa. La validez interna es la capacidad de un estudio para reflejar lo que realmente les sucede a los participantes del estudio; la validez externa refleja lo que podría ocurrir en la población.

La validez hace referencia a la fiabilidad de la medición y no debe confundirse con la precisión de la medición, que es una función del tamaño del estudio y de la eficiencia del diseño del estudio.

Validez interna

Se dice que un estudio es internamente válido cuando está libre de sesgos y, por consiguiente, refleja fielmente la asociación entre exposición y enfermedad que existe en la población del estudio. La observación de un riesgo de enfermedad asociado a una exposición puede ser, de hecho, el resultado de una asociación real, en cuyo caso será válida, pero puede también reflejar la influencia de sesgos que ofrecen una imagen distorsionada de la realidad.

En general, se distinguen tres tipos de sesgos, llamados también *errores sistemáticos*:

- Sesgo de selección.
- Sesgo de información u observación.
- Confusión.

Estos tres tipos de sesgos se describen brevemente a continuación, utilizando ejemplos extraídos del contexto de la higiene industrial.

Sesgo de selección

El sesgo de selección se produce cuando la selección de los participantes en el estudio se ve influida por el conocimiento de la situación de exposición de los posibles participantes. Por consiguiente, este problema sólo existe cuando la enfermedad ha tenido ya lugar en el momento de seleccionar a los participantes. En el contexto epidemiológico, esta situación suele darse en los estudios de casos y controles o en los estudios retrospectivos de cohortes y significa que una persona tiene más probabilidades de ser considerada un caso si se sabe que ha estado expuesta. Existen

tres tipos de circunstancias que pueden producir este hecho y que dependerán también de la gravedad de la enfermedad.

Sesgo de autoselección

Este tipo de sesgo ocurre cuando las personas que saben que han estado expuestas en el pasado a productos cuyo riesgo se conoce o sospecha y que están convencidas de que su enfermedad es el resultado de la exposición a los mismos, acuden al médico porque presentan síntomas que otras personas, no expuestas, probablemente habrían pasado por alto. Esta situación es más probable en el caso de enfermedades cuyos síntomas no siempre se advierten. Un ejemplo puede ser la pérdida prematura de un embarazo o los abortos espontáneos en enfermeras que están en contacto con fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer. Estas mujeres conocen la fisiología reproductiva mejor que la mayoría y, si están preocupadas por su capacidad reproductiva, es posible que reconozcan o etiqueten como aborto espontáneo lo que otras mujeres considerarían tan sólo como un retraso en la menstruación. Otro ejemplo de este sesgo en un estudio retrospectivo de cohortes, citado por Rothman (1986), es el estudio de la leucemia realizado por el Center for Disease Control (CDC) en los soldados que estuvieron presentes en las pruebas atómicas de Nevada. En este estudio, la cohorte estuvo constituida por el 76 % de los soldados presentes durante dichas pruebas a las que se realizó un seguimiento. De este 76 %, los investigadores localizaron al 82 %, pero otro 18 % contactó con los investigadores por iniciativa propia cuando oyeron hablar del estudio. En el 82 % de los soldados con los que el CDC se puso en contacto, se presentaron cuatro casos de leucemia; en el 18 % de los soldados que se remitieron por iniciativa propia a los investigadores, se presentaron otros cuatro casos. Esto sugiere claramente que la capacidad de los investigadores para identificar a las personas expuestas estuvo relacionada con el riesgo de leucemia.

Sesgo del diagnóstico

Este tipo de sesgo se produce cuando la probabilidad de que los médicos diagnostiquen una enfermedad es mayor si ya conocen las exposiciones a las que han estado sometidos los pacientes. Por ejemplo, cuando la mayoría de las pinturas se fabricaban con plomo, uno de los síntomas de una enfermedad de los nervios periféricos, llamada neuritis periférica con parálisis, se conocía como la "caída de muñeca" de los pintores. El hecho de conocer la profesión del paciente facilita el diagnóstico de la enfermedad incluso en sus primeros estadios, ya que la identificación del agente etiológico es mucho más difícil si los participantes del estudio no saben que han estado expuestos al plomo en sus trabajos.

Sesgo resultante de la negativa a participar en un estudio

Cuando las personas, sanas o enfermas, reciben la invitación de participar en un estudio, existen una serie de factores que influyen en la decisión de aceptar o no dicha invitación. La buena disposición a responder cuestionarios de longitud variable, que a veces indagan sobre asuntos delicados, o a facilitar muestras de sangre o de otros materiales biológicos, puede estar determinada por el propio interés de la persona. Si una persona sabe que ha podido estar expuesta en el pasado, puede prestarse a responder al cuestionario con la esperanza de ayudar a encontrar la causa de la enfermedad. Por el contrario, si piensa que no ha estado expuesta a nada peligroso o si no está interesada en conocer los resultados del estudio, puede rechazar la invitación a participar en él. El resultado puede ser la selección de aquellas personas que finalmente serán los participantes del estudio en comparación con todas aquellas que podrían haberlo sido.

Sesgo de información

Este tipo de sesgo se llama también sesgo de observación y afecta al efecto para la salud en los estudios de seguimiento y a la evaluación de la exposición en los estudios de casos y controles.

Evaluación diferencial del efecto para la salud en estudios prospectivos de seguimiento (cohortes)

Al inicio del estudio se definen dos grupos: los expuestos y los no expuestos. Si la búsqueda de casos difiere en estos dos grupos, se incorporará un sesgo de diagnóstico. Por ejemplo, consideremos una cohorte de personas expuestas a una emisión accidental de dioxina en determinado sector industrial. Se establece un sistema de seguimiento para los trabajadores sometidos a elevadas exposiciones que consiste en reconocimientos médicos y control biológico a intervalos regulares, mientras que el resto de los trabajadores siguen recibiendo la asistencia habitual. En esta situación, es muy probable que se identifiquen más casos de enfermedad en el grupo sometido a una estrecha vigilancia, lo que podría dar como resultado una sobrestimación del riesgo.

Pérdidas diferenciales en los estudios retrospectivos de cohortes

En los estudios retrospectivos de cohortes puede producirse el mecanismo inverso al descrito en el apartado anterior. En estos estudios, el proceso habitual consiste en consultar los archivos de todas las personas que han trabajado en determinada industria en el pasado y evaluar la morbilidad o mortalidad posterior a su empleo. Lamentablemente, estos archivos suelen estar incompletos y el hecho de que una persona no aparezca en ellos puede deberse a su situación de exposición, a su enfermedad o a ambas cosas. Por ejemplo, en un reciente estudio realizado en la industria química de los trabajadores expuestos a aminas aromáticas, se detectaron ocho tumores en un grupo de 777 trabajadores que habían sido sometidos a exploración citológica selectiva para la detección de tumores urinarios. En total, sólo se observó la ausencia de 34 historias, lo que suponía una pérdida del 4,4 % en el archivo de evaluación a la exposición; sin embargo, en lo que respecta a los casos de cáncer de vejiga, faltaban los datos de exposición correspondientes a dos de los ocho casos, o un 25 %. Esto demuestra que la probabilidad de pérdida fue mayor para las historias de las personas que se convirtieron en casos que para las historias de otros trabajadores, lo cual puede deberse a una mayor rotación del puesto de trabajo en la empresa (posiblemente relacionada con los efectos de la exposición), o a dimisión, despido o mera casualidad.

Evaluación diferencial de la exposición en estudios de casos y controles

En los estudios de casos y controles, la enfermedad ya se ha producido en el momento de iniciarse el estudio y debe recopilarse información sobre las exposiciones en el pasado. La actitud de los encuestadores o de los participantes puede introducir un sesgo en el estudio. La información suele ser recogida por encuestadores expertos que pueden o no conocer la hipótesis de la investigación. Por ejemplo, si se realiza un estudio de casos y controles del cáncer de vejiga basado en la población en una región altamente industrializada, es probable que el personal del estudio conozca el hecho de que determinadas sustancias químicas, como las aminas aromáticas, son factores de riesgo para el cáncer de vejiga. Si también saben quién ha desarrollado la enfermedad y quién no, es probable que realicen encuestas más minuciosas a los casos de cáncer de vejiga que a los controles. Es posible que intenten recabar información más detallada sobre los empleos anteriores de los casos, buscando sistemáticamente la exposición a aminas aromáticas y, por el contrario, que registren de forma más rutinaria los empleos de los controles. El sesgo resultante se denomina *sesgo por sospecha de exposición*.

Los propios participantes pueden ser también responsables de este tipo de sesgo. Es lo que se llama *sesgo de memoria* para distinguirlo del sesgo del encuestador. En ambos casos, el sesgo se produce como resultado de la sospecha de exposición. Las personas enfermas pueden sospechar que su enfermedad es de origen profesional y, por consiguiente, intentarán recordar con la mayor exactitud posible todos los agentes peligrosos a los que han podido estar expuestos. En el caso de que hayan manipulado productos indefinidos, es posible que recuerden mejor los nombres de sustancias químicas precisas, particularmente si se les muestra una lista de productos sospechosos. Por el contrario, la probabilidad de que los controles pasen por el mismo proceso mental es menor.

Confusión

La confusión se produce cuando la asociación observada entre la exposición y la enfermedad es en parte el resultado de la combinación del efecto de la exposición estudiada y de otro factor. Supongamos, por ejemplo, que hemos observado un mayor riesgo de cáncer de pulmón en los soldadores. Inmediatamente nos veremos tentados a concluir que existe una relación causal entre la exposición a los gases de soldadura y el cáncer de pulmón. Sin embargo, sabemos también que el tabaco es uno de los principales factores de riesgo para el cáncer de pulmón. Por consiguiente, si disponemos de información, lo primero que haremos será comprobar si los soldadores y otros participantes del estudio fuman o no. Es posible que los soldadores fumen más que otros trabajadores. Si así fuera, sabríamos ya que el tabaco está asociado con el cáncer de pulmón y, al mismo tiempo, habríamos observado que en nuestro estudio el tabaco está también asociado a la profesión de soldador. En términos epidemiológicos, eso significa que el tabaquismo, al estar relacionado tanto con el cáncer de pulmón como con la profesión de soldador, está confundiendo la asociación entre la profesión de soldador y cáncer de pulmón.

Interacción o modificación del efecto

Al contrario que todos los sesgos descritos antes, principalmente los relacionados con la selección, información y confusión, la interacción no es un sesgo producido por problemas en el diseño o en el análisis del estudio, sino que refleja la realidad y su complejidad. Un ejemplo de este fenómeno es el siguiente: la exposición a radón es un factor de riesgo para el cáncer de pulmón, como también lo es el tabaquismo. Además, el tabaquismo y la exposición al radón tienen efectos diferentes sobre el riesgo de cáncer de pulmón dependiendo de que actúen conjuntamente o por separado. La mayoría de los estudios de higiene industrial sobre este tema se han realizado en mineros que trabajan bajo tierra, y algunos de ellos han dado resultados contradictorios. En conjunto, sugieren una interacción entre el tabaquismo y la exposición al radón para producir cáncer de pulmón. Esto significa que la exposición al radón aumenta el riesgo de cáncer incluso en los no fumadores, pero que la magnitud del riesgo asociado al radón es mucho mayor en los fumadores que en los no fumadores. En términos epidemiológicos, decimos que el efecto es multiplicativo. Al contrario que la confusión descrita antes, la interacción no tiene simplemente que controlarse, sino que también debe analizarse y describirse con detalle, ya que refleja lo que está sucediendo en un plano biológico y no es meramente la consecuencia de un mal diseño del estudio. Su explicación conduce a una interpretación más válida de los resultados del estudio.

Validez externa

Este aspecto sólo puede abordarse una vez comprobada la validez interna del estudio. Si estamos convencidos de que los resultados

obtenidos en el estudio reflejan asociaciones que son reales, podemos preguntarnos si dichos resultados son extrapolables a una población mayor de la que proceden los participantes del estudio, o incluso a otras poblaciones que son idénticas o al menos muy parecidas. La pregunta más habitual es si los resultados obtenidos en el hombre pueden extrapolarse a la mujer. Durante años, los estudios y, en especial, las investigaciones de la epidemiología del trabajo, se han realizado exclusivamente en hombres. Los estudios de los trabajadores de industrias químicas realizados en el decenio de 1960 en Estados Unidos, Reino Unido y Suecia observaron en todos los casos riesgos más elevados de ciertos tipos de cáncer, principalmente leucemia, linfoma y cáncer de páncreas. Por lo que ya sabemos de los efectos de la exposición a disolventes y a otras sustancias químicas, podríamos deducir que el trabajo de laboratorio conlleva también un mayor riesgo de cáncer para las mujeres. Esto se demostró cuando, a mediados del decenio de 1980, se publicó el primer estudio sobre las trabajadoras de industrias químicas, con resultados similares a los obtenidos en el hombre. Merece la pena recordar que se observó también un mayor riesgo de otros cánceres, como tumores de mama y de ovarios, que hasta entonces sólo se habían relacionado con factores endógenos o reproductivos, pero cuya posible relación con otros factores ambientales se está empezando a sospechar. Todavía queda mucho por investigar sobre factores determinantes relacionados con el trabajo de los cánceres femeninos.

Estrategias para un estudio válido

Un estudio perfectamente válido no puede existir nunca, pero el investigador es responsable de evitar, o al menos reducir al mínimo, el mayor número posible de sesgos. En general, esto resulta más fácil de conseguir durante la etapa de diseño del estudio, aunque también puede realizarse durante el análisis.

Diseño del estudio

Los sesgos de selección e información pueden evitarse mediante un cuidadoso diseño de los estudios epidemiológicos, una aplicación rigurosa de todas las directrices establecidas para las actividades del día a día y una atención meticulosa a los procedimientos de garantía de calidad para la realización del estudio sobre el terreno. La confusión puede controlarse en la etapa del diseño o del análisis.

Selección

Los criterios para clasificar a los participantes como casos deben definirse explícitamente. No se puede, o al menos no se debe, intentar estudiar trastornos clínicos que no se haya definido antes claramente. Una forma de reducir al mínimo el efecto que puede tener el hecho de conocer la exposición en la evaluación de la enfermedad es seleccionar sólo los casos graves que se habrían diagnosticado también sin información sobre la historia del paciente. Los estudios sobre el cáncer suelen limitarse a los casos con pruebas histológicas de la enfermedad, para evitar la inclusión de lesiones dudosas. Esto significará también que los grupos del estudio se han definido claramente. Por ejemplo, en la epidemiología del cáncer se sabe claramente que los cánceres de diferentes tipos histológicos que afectan a un mismo órgano pueden tener factores de riesgo diferentes. Si el número de casos es suficiente, conviene distinguir entre adenocarcinoma de pulmón y carcinoma pulmonar de células escamosas. Cualesquiera que sean los criterios finales de selección, deben siempre definirse y describirse claramente. Por ejemplo, debe indicarse el código exacto de la enfermedad utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y, en el caso del cáncer, la Clasificación Internacional de Enfermedades-Oncología (CIE-O).

Una vez establecidos los criterios, los investigadores deben intentar conseguir el máximo número de participantes. El

rechazo a participar en un estudio casi nunca se produce al azar y, por consiguiente, introduce sesgos. Lo primero que debe hacerse es presentar el estudio a los médicos que atienden a los pacientes. Su aprobación es necesaria para establecer contacto con los pacientes y, por consiguiente, deben estar convencidos de la utilidad del estudio. Un argumento que suele convencerles es el interés del estudio para la salud pública. Sin embargo, en esta etapa no conviene discutir la hipótesis exacta del estudio, para evitar influencias no deseadas en los médicos. No se les debe pedir que asuman funciones complementarias; es más fácil convencer a los profesionales sanitarios de que presten su apoyo al estudio cuando los investigadores les facilitan medios para realizar las tareas adicionales que requiere el estudio, además de la asistencia rutinaria. Ni los encuestadores ni los recopiladores de datos deben conocer el estado de salud de los pacientes.

Los investigadores deben tener el mismo cuidado con la información que facilitan a los participantes. Deben realizar una descripción general y neutral del objetivo del estudio, pero que al mismo tiempo resulte convincente y persuasiva. Es importante que los participantes comprendan todos los aspectos relacionados con la confidencialidad de la información y el interés del estudio para la salud pública, evitando al mismo tiempo la jerga médica. En la mayoría de los casos, no se considera adecuado recurrir a incentivos económicos o de otra índole, aunque deben cubrirse todos los gastos que puedan tener los participantes. Por último, aunque no menos importante, la población general debe tener conocimientos científicos suficientes para comprender la importancia de la investigación. Cuando el estudio exija rellenar algún cuestionario u obtener muestras biológicas para su conservación o análisis, los investigadores tendrán que explicar a todos los participantes los beneficios y los riesgos de su participación en el estudio. Nunca se debe recurrir a la coacción para obtener un consentimiento informado. Cuando los estudios se basan exclusivamente en registros, los investigadores deben conseguir la aprobación previa de los organismos responsables de garantizar la confidencialidad de dichos registros. En tales casos, normalmente se evita solicitar el consentimiento informado a todos y cada uno de los participantes, siendo suficiente con la aprobación del sindicato o de las autoridades competentes. Las investigaciones epidemiológicas no constituyen una amenaza para la vida privada de las personas, sino una ayuda potencial para mejorar la salud de la población. Antes de realizar un estudio, éste tendrá que ser aprobado por un consejo de revisión institucional (o un comité de ética), para lo cual deberá ajustarse a casi todo lo que se ha comentado en los apartados precedentes.

Información

En los estudios de seguimiento prospectivo, los medios utilizados para evaluar la situación de morbilidad o mortalidad deben ser idénticos para los participantes expuestos y no expuestos. En particular, no deben utilizarse distintas fuentes de información, como sería el caso de consultar un registro centralizado de mortalidad sólo para los participantes no expuestos y utilizar los datos obtenidos de la vigilancia activa intensiva de los participantes expuestos. Igualmente, la causa de mortalidad debe obtenerse de forma estrictamente comparable en los dos grupos. Esto significa que si se utiliza un sistema para conseguir acceso a documentos oficiales sobre la población no expuesta, que suele ser la población general, no se debe nunca pensar en obtener información más precisa a través de historias médicas o encuestas de los propios participantes o sus familias en el subgrupo de los expuestos.

En los estudios retrospectivos de cohortes, se debe intentar determinar la medida en que la población del estudio se compara con la población de interés. Debemos ser conscientes de las posibles pérdidas diferenciales en los grupos expuestos y

no expuestos cuando se utilizan distintas fuentes de información sobre la composición de la población. Por ejemplo, puede que sea útil comparar las listas de nóminas con las listas de miembros de un sindicato u otras listas profesionales. Todas las discrepancias deben conciliarse y el protocolo adoptado para el estudio debe seguirse de cerca.

En los estudios de casos y controles, existen otras formas de evitar los sesgos. Ni los encuestadores, ni el personal del estudio, ni los participantes, deben conocer la hipótesis exacta del estudio. Si no saben qué asociación se está estudiando, la probabilidad de que intenten dar la respuesta esperada será menor. No obstante, mantener la ignorancia del personal del estudio sobre la hipótesis de la investigación es con frecuencia bastante difícil. El encuestador casi siempre sabe cuáles son las exposiciones de mayor interés, así como quién es un caso y quién es un control. Por consiguiente, tenemos que confiar en su honestidad y en sus conocimientos en metodología de investigación básica que debe haber adquirido como parte de su formación profesional; la objetividad es, en todos los pasos, el pilar de la ciencia.

Mantener la ignorancia de los participantes del estudio sobre el objeto exacto de la investigación resulta más sencillo. En general, unas explicaciones básicas y claras sobre la necesidad de recoger datos para ampliar los conocimientos sobre la salud y la enfermedad serán suficientes y satisfarán los requisitos del comité de ética.

Confusión

La confusión es el único sesgo que puede controlarse en la etapa del diseño del estudio o, siempre que se disponga de información adecuada, en la etapa del análisis. Si, por ejemplo, la edad se considera un posible factor de confusión de la asociación que interesa porque está asociada al riesgo de enfermedad (p. ej., el cáncer es más frecuente en personas de edad avanzada) y también a la exposición (las condiciones de la exposición varían con la edad o con factores relacionados con la edad, como cualificación, puesto de trabajo y duración del empleo) existen varias soluciones. La más sencilla consiste en limitar el estudio a un rango de edades específico (por ejemplo, reclutar sólo a hombres caucásicos de 40 a 50 años). Con este tipo de estudios se simplifica el análisis, aunque tienen también la desventaja de limitar la aplicación de los resultados a un único grupo de edad o étnico. Otra solución es el emparejamiento por edades, que consiste en seleccionar para cada caso un referente de la misma edad. La idea del emparejamiento resulta atractiva, aunque puede ser difícil de poner en práctica cuando aumenta el número de factores de emparejamiento. Por otra parte, una vez que los casos y controles se emparejan en función de un factor, se hace imposible evaluar el efecto de dicho factor en la aparición de la enfermedad. La última solución consiste en disponer de información suficiente sobre los posibles factores de confusión en la base de datos del estudio para comprobar su efecto durante la etapa del análisis. Esto puede hacerse mediante un análisis estratificado sencillo o utilizando herramientas más complejas como el análisis multivariante. Sin embargo, debe recordarse que el análisis nunca podrá compensar un estudio mal diseñado o mal realizado.

Conclusión

La posibilidad de introducir sesgos en la investigación epidemiológica se conoce desde hace mucho tiempo. Los sesgos no constituían un motivo de gran preocupación cuando se estudiaban asociaciones estrechas (como el tabaco y el cáncer de pulmón), ya que una cierta inexactitud no causaba un problema demasiado grave. Sin embargo, ahora que ha llegado el momento de evaluar factores de riesgo más débiles, la necesidad de mejorar las herramientas adquiere una importancia crucial. Esto supone la necesidad de unos diseños excelentes y la posibilidad de combinar las

ventajas de los diseños tradicionales, como los estudios de casos y controles o de cohortes, con enfoques más innovadores, como los estudios de casos y controles anidados en una cohorte. Asimismo, el uso de biomarcadores puede proporcionar los medios para obtener evaluaciones más exactas de las exposiciones en el pasado y en el presente, así como en los primeros estadios de la enfermedad.

CONSECUENCIAS DEL ERROR DE MEDIDA ALEATORIO

Paolo Vineis y Colin L. Soskolne

Los errores en la medición de la exposición pueden tener diferentes consecuencias en lo que se refiere a la relación entre exposición y enfermedad, dependiendo de la distribución de los mismos. Si se realiza un estudio epidemiológico ciego (es decir, si las medidas se realizan sin conocer el estado de enfermedad o salud de los participantes del estudio), cabe esperar que el error en la medición se distribuya uniformemente entre los distintos estratos de la enfermedad o el estado de salud.

En la Tabla 28.8 se ofrece un ejemplo. Supongamos que reclutamos una cohorte de personas expuestas a un tóxico para investigar una enfermedad frecuente. La situación de exposición se determina sólo en el momento del reclutamiento (T_0), y no en ningún momento posterior durante el seguimiento. Sin embargo, supongamos que durante el año siguiente una serie de personas cambian su situación de exposición: en el momento T_1 , 250 de las 1.200 personas expuestas en un principio han dejado de estarlo, mientras que 150 de las 750 personas inicialmente no expuestas al tóxico han empezado a estarlo. Por consiguiente, en el momento T_1 , 1.100 personas están expuestas y 850 no lo están. Como consecuencia, habremos “clasificado erróneamente” la situación de exposición al basarnos en la medición inicial de la misma en el momento T_0 . Seguidamente, se realiza el seguimiento de estas personas durante 20 años (en el momento T_2) y se evalúa el riesgo acumulado de enfermedad. (El supuesto que se hace en este ejemplo es que sólo la exposición durante más de un año constituye un riesgo.)

La clasificación errónea depende, en este ejemplo, del diseño del estudio y de las características de la población, más que de las limitaciones técnicas de la medición de la exposición. El efecto del error en la clasificación es tal que el cociente “real” de 2,0 entre el riesgo acumulado en las personas expuestas y no expuestas se convierte en un cociente “observado” de 1,49 (Tabla 28.8). Esta subestimación del riesgo relativo se produce como consecuencia de la “difuminación” de la relación entre exposición y enfermedad, que ocurre cuando la clasificación errónea de la enfermedad, como en este caso, se distribuye de manera uniforme de acuerdo con la enfermedad o el estado de salud (es decir, la medida de la exposición no se ve influida por el hecho de que la persona sufra la enfermedad de interés).

Por el contrario, cuando la clasificación errónea de la exposición no se distribuye de manera uniforme según el efecto de interés, puede subestimarse o sobrestimarse la asociación de interés. En el ejemplo anterior, podríamos haber introducido un sesgo, y no sólo una difuminación de la relación etiológica, si la clasificación de la exposición dependiera de la enfermedad o del estado de salud de los trabajadores. Esta situación puede producirse, por ejemplo, cuando se recogen muestras biológicas de un grupo de trabajadores expuestos y de un grupo de trabajadores no expuestos para identificar cambios precoces relacionados con la exposición en el trabajo. Puede ocurrir que las muestras de los trabajadores expuestos se analicen con más detenimiento que las

Tabla 28.8 • Cohorte hipotética de 1.959 personas (expuestas y no expuestas), reclutadas en el momento T_0 y cuyo estado de salud se determina en T_2 .

| | Tiempo | | |
|---|--------|-------------------------------|--------------------------|
| | T_0 | T_1 | T_2 |
| Trabajadores expuestos | 1.200 | 250 interrumpen la exposición | 1.100 (1.200-250+150) |
| Casos de enfermedad en el momento $T_2 = 220$ en los trabajadores expuestos | | | |
| Trabajadores no expuestos | 750 | 150 inician la exposición | 850 (750-150+250) |
| Casos de enfermedad en el momento $T_2 = 85$ en los trabajadores no expuestos | | | |
| El <i>riesgo real</i> de enfermedad en el momento T_2 es del 20 % en los trabajadores expuestos (220/1.100), y del 10 % en los trabajadores no expuestos (85/850) (riesgo relativo = 2,0). | | | |
| <i>Riesgo estimado</i> a T_2 de enfermedad en los clasificados como expuestos a T_0 : 20 % (riesgo real en los expuestos) \times 950 (1.200-250)+ 10 % (riesgo real en los no expuestos) \times 250 = (190+25)/1200 = 17,9 % | | | |
| <i>Riesgo estimado</i> a T_2 de la enfermedad en los clasificados como no expuestos a T_0 : 20 % (riesgo real en los expuestos) \times 150 +10 % (riesgo real en los no expuestos) \times 600 (750-150) = (30+60)/750 = 12 % | | | |
| Riesgo relativo estimado = 17,9 % / 12 % = 1,49 | | | |

muestras de los trabajadores no expuestos. La curiosidad científica puede hacer que el investigador realice mediciones de otros biomarcadores en las personas expuestas (entre ellos, por ejemplo, aductos de ADN en linfocitos o marcadores urinarios de daños oxidativos en el ADN), porque piense que esas personas son "más interesantes" desde el punto de vista científico. Esta es una actitud bastante frecuente que, sin embargo, puede introducir un grave sesgo.

● METODOS ESTADISTICOS

Annibale Biggeri y Mario Braga

Existe un intenso debate sobre la función de la estadística en la investigación epidemiológica de las relaciones etiológicas. En la epidemiología, la estadística es, fundamentalmente, un conjunto de métodos para evaluar los datos obtenidos en poblaciones humanas (y también animales). En particular, la estadística es una técnica para la cuantificación y medición de fenómenos inciertos. Todas las investigaciones científicas sobre los aspectos variables y no determinísticos de la realidad pueden beneficiarse de la metodología estadística. En la epidemiología, la variabilidad es una característica intrínseca a la unidad de observación: una persona no es una entidad determinística. Aunque los diseños experimentales podrían mejorarse para que cumplieran más estrictamente los supuestos de la estadística en lo que se refiere a la variación aleatoria, este enfoque no es demasiado frecuente por razones éticas y prácticas. En su lugar, la epidemiología se centra en la investigación observacional que tiene asociada a ella fuentes aleatorias y otras fuentes de variabilidad.

La teoría estadística se ocupa de la manera de controlar la variabilidad no estructurada en los datos para poder realizar inferencias válidas de observaciones empíricas. Cuando no se puede explicar la conducta de una variable del fenómeno

estudiado, la estadística supone que se trata de una variable *aleatoria*, es decir, desviaciones no sistemáticas de un estado natural promedio (véase una crítica de estos supuestos en Greenland 1990).

La ciencia se basa en *evidencias* empíricas para demostrar la validez de sus modelos teóricos de episodios naturales. De hecho, los métodos basados en la teoría estadística determinan el grado en que las observaciones del mundo real se ajustan a la idea que los científicos tienen de un fenómeno y que expresan mediante un modelo matemático. Por esta razón, la selección de los métodos estadísticos, basados en las matemáticas, tiene que realizarse con precaución, ya que existen multitud de ejemplos sobre "cómo mentir con las estadísticas". Así pues, los epidemiólogos deben estar seguros de la validez de las técnicas que utilizan para medir el riesgo de enfermedad. En particular, deben interpretar con mucha precaución los resultados tanto estadísticamente significativos como no significativos.

El primer significado del término *estadística* se refiere a cualquier cantidad calculada que resume un conjunto de valores. Los índices o estadísticas descriptivas, como la media aritmética, la mediana o la moda, se utilizan con frecuencia para resumir la información obtenida de una serie de observaciones. Tradicionalmente, estos descriptores resumen eran utilizados por los Estados con fines administrativos, razón por la cual se les llamó *estadísticas*. En epidemiología, las estadísticas más utilizadas se derivan de comparaciones inherentes a la naturaleza de la epidemiología, que se plantea preguntas como: "¿Es mayor el riesgo de enfermedad en una población que en otra?". Cuando se realiza este tipo de comparaciones, el riesgo relativo es una medida habitual de la intensidad de la asociación entre una característica y la probabilidad de una enfermedad y es el que se aplica con más frecuencia a la investigación etiológica. El riesgo atribuible se utiliza principalmente en los campos de la medicina preventiva y la salud pública y mide también la asociación entre una característica y la aparición de una enfermedad, aunque haciendo hincapié en el beneficio obtenido, en términos del número de casos evitados por una intervención que elimina el factor en cuestión.

El segundo significado del término *estadística* hace referencia al conjunto de técnicas y a la teoría de la inferencia estadística. Se trata de una forma particular de lógica inductiva que establece las normas para realizar una generalización válida a partir de un determinado conjunto de observaciones empíricas. La generalización será válida sólo si se cumplen ciertos requisitos. Esta es la segunda forma en que un uso inadecuado de la estadística puede decepcionarnos: en la epidemiología observacional, es muy difícil estar seguro de que se cumplen los supuestos de las técnicas estadísticas. Por consiguiente, los análisis de la sensibilidad y los estimadores robustos son requisitos esenciales para realizar correctamente cualquier análisis de datos. Las conclusiones finales deben basarse también en toda la información disponible y no exclusivamente en los resultados de las pruebas estadísticas a las que se someten las hipótesis.

Definiciones

Una *unidad estadística* es el elemento en el que se realizan las observaciones empíricas. Puede ser una persona, una muestra biológica o una materia prima. Normalmente, las unidades estadísticas son elegidas independientemente por el investigador, aunque algunas veces pueden establecerse diseños más complejos. Por ejemplo, en los estudios longitudinales se realiza una serie de determinaciones a lo largo del tiempo en un conjunto de personas. En este tipo de estudios, las unidades estadísticas son un conjunto de determinaciones que no son independientes, sino estructuradas por sus respectivas relaciones con cada persona

estudiada. La ausencia de independencia o la correlación entre las unidades estadísticas merece una especial atención en el análisis estadístico.

Una *variable* es una característica medida en una unidad estadística. Debe diferenciarse de una *constante*, que es una característica fija. Por ejemplo, en un estudio de poblaciones humanas, la presencia de cabeza y tórax es una constante, mientras que el sexo de un participante del estudio es una variable.

Las variables se evalúan utilizando diferentes *escalas de medición*. La primera distinción que puede realizarse es entre escalas cualitativas y cuantitativas. Las variables cualitativas expresan diferentes *modalidades* o *categorías*. Si las modalidades no pueden clasificarse u ordenarse unas con relación a las otras—por ejemplo, modalidades de color de pelo o sexo—se trata de una variable *nominal*. Si las categorías pueden ordenarse—como la gravedad de una enfermedad—la variable se denomina *ordinal*. Cuando la variable consiste en un valor numérico, hablamos de una escala cuantitativa. Una escala *discreta* significa que la variable sólo puede adoptar unos valores concretos—por ejemplo, valores enteros para el número de casos de una enfermedad. Las escalas *continuas* se utilizan para las medidas que producen números *reales*. Las escalas continuas se dice que son escalas de *intervalo* cuando el valor nulo tiene un significado meramente convencional; es decir, cuando el valor cero no significa una cantidad cero, por ejemplo, una temperatura de cero grados Celsius no significa una energía térmica cero. En ese caso, sólo las diferencias entre valores tienen sentido (esta es la razón del término escala de “intervalo”). Un valor nulo real indica una escala de *cociente*. En este tipo de escala, los cocientes de valores también tienen sentido; de hecho, un cociente doble significa una cantidad doble. Por ejemplo, decir que un organismo tiene una temperatura dos veces mayor que un segundo organismo significa que tiene dos veces la energía térmica del segundo organismo, *siempre que* la temperatura se mida en una escala de cociente (p. ej., en grados Kelvin). El conjunto de valores que puede adoptar una variable se llama dominio de la variable.

Tabla 28.9 • Índices de la tendencia central y la dispersión según la escala de medición.

| Índices | Definición | Escala de medición | | |
|------------------|--|--------------------|---------|--|
| | | Nominal | Ordinal | Cuantitativa Intervalo/ cociente |
| Media aritmética | Suma de valores observados dividida por número total de observaciones | | | x |
| Mediana | Valor en el punto medio de la distribución observada | | x | x |
| Moda | Valor más frecuente | x | x | x |
| Intervalo | Valores superior e inferior de la distribución | | x | x |
| Varianza | Suma de la diferencia al cuadrado de cada valor y la media dividido por el número total de observaciones menos 1 | | | x |

Paradigmas estadísticos

La estadística se ocupa de la manera de generalizar a partir de un conjunto de observaciones. Este conjunto de mediciones empíricas se denomina *muestra*. A partir de una muestra, se pueden calcular algunas estadísticas descriptivas para resumir la información recogida.

La información básica que suele necesitarse para caracterizar un conjunto de medidas hace referencia a la tendencia central y a la variabilidad de dichas medidas. La elección entre distintas alternativas depende de la escala utilizada para medir un fenómeno y de la finalidad del cálculo de las estadísticas. En la Tabla 28.9 se describen diferentes medidas de la tendencia central y la variabilidad (o dispersión) y se asocian con la correspondiente escala de medición.

Las estadísticas descriptivas calculadas se llaman *estimadores* cuando las utilizamos como un sustituto de la cantidad análoga de la población de la que se ha seleccionado la muestra. Los equivalentes de los estimadores en la población son constantes llamadas *parámetros*. Utilizando diferentes métodos estadísticos, se pueden obtener diferentes estimadores del mismo parámetro. Un estimador debe ser válido y preciso.

El paradigma de la población y la muestra implica que la validez puede garantizarse por la forma de seleccionar la muestra de la población. El muestreo aleatorio o probabilístico es la estrategia habitual. Si todos los miembros de la población tienen la misma probabilidad de ser incluidos en la muestra, ésta debe ser, como promedio, representativa de la población y cualquier desviación de las expectativas puede atribuirse al azar. El muestreo aleatorio permite también calcular la probabilidad de que se produzca una desviación de las expectativas. El mismo tipo de razonamiento puede aplicarse a los estimadores calculados para la muestra con respecto a los parámetros de la población. Tomemos, por ejemplo, la media aritmética de la muestra como un estimador del valor medio de la población. Cualquier diferencia, si es que existe, entre la media de la muestra y la media de la población se atribuye a fluctuaciones aleatorias en el proceso de selección de los miembros incluidos en la muestra. Si la muestra se ha seleccionado aleatoriamente, podremos calcular la probabilidad de cualquier valor de esa diferencia. Si la desviación entre el estimador de la muestra y el parámetro de la población no puede atribuirse al azar, se dice que el estimador está *sesgado*. El diseño de la observación o el experimento da validez a los estimadores y el paradigma estadístico fundamental es el del muestreo aleatorio.

En medicina se adopta un segundo paradigma cuando la finalidad del estudio es la comparación entre diferentes grupos. Un ejemplo típico es el de los ensayos clínicos controlados: se selecciona a una serie de pacientes con características similares en función de unos criterios definidos previamente. En esta etapa no se tiene en cuenta la representatividad. Todos los pacientes reclutados para el estudio son asignados, mediante un procedimiento aleatorio, al grupo de tratamiento que recibirá el tratamiento convencional más el nuevo fármaco del estudio, o al grupo de control que recibirá el tratamiento convencional y un placebo. En este diseño, la asignación aleatoria de los pacientes a cada uno de los grupos sustituye a la selección aleatoria de los miembros de la muestra. El estimador de la diferencia entre los dos grupos puede evaluarse estadísticamente porque, según la hipótesis de la ineficacia del nuevo fármaco, podemos calcular la probabilidad de cualquier diferencia distinta a cero.

En epidemiología, no existe la posibilidad de formar aleatoriamente los grupos de personas expuestas y no expuestas. Pese a ello, podemos utilizar los métodos estadísticos como si los grupos analizados se hubieran seleccionado o asignado aleatoriamente. La validez de este supuesto depende fundamentalmente del diseño del estudio. Este punto es especialmente importante y

subraya la mayor importancia del diseño de los estudios epidemiológicos frente a las técnicas estadísticas en la investigación biomédica.

Señal y ruido

El término *variable aleatoria* se aplica a una variable para la que puede suponerse una cierta probabilidad asociada a cada uno de sus valores. Los modelos teóricos de la distribución de la probabilidad de una variable aleatoria son modelos de población. El equivalente en la muestra es la distribución de frecuencias de la muestra. Esta es una forma útil de presentar un conjunto de datos; consiste en un plano cartesiano con la variable de interés representada en el eje horizontal y la frecuencia o la frecuencia relativa en el eje vertical. Esta representación gráfica nos permite ver fácilmente cuál es el valor o los valores más frecuentes y cómo la distribución se concentra en torno a ciertos valores centrales, como la media aritmética.

Para las variables aleatorias y sus distribuciones de probabilidad, utilizamos los términos *parámetros*, *valor medio esperado* (en lugar de media aritmética) y *varianza*. Estos modelos teóricos describen la variabilidad en un fenómeno. En la teoría de la información, la señal está representada por la tendencia central (por ejemplo, el valor medio) y el ruido se mide por el índice de dispersión (como la varianza).

Para explicar la inferencia estadística, utilizaremos el modelo binomial. En las siguientes secciones, se explicarán los conceptos de estimaciones puntuales, intervalos de confianza, pruebas de hipótesis, probabilidad de decisiones erróneas y potencia de un estudio.

Un ejemplo: la distribución binomial

En la investigación biomédica y en la epidemiología, el modelo más importante de variación estocástica es la distribución binomial, que se basa en el supuesto de que la mayoría de los fenómenos se comportan como una variable nominal con sólo dos categorías; por ejemplo, presencia o ausencia de una enfermedad, supervivencia o muerte, recuperación o enfermedad. En dichas circunstancias, estamos interesados en la probabilidad de éxito, es decir, en el episodio de interés (p. ej., presencia de enfermedad, supervivencia o recuperación) y en los factores que pueden alterarla. Consideremos $n = 3$ trabajadores y supongamos que estamos interesados en la probabilidad, π , de que presenten una deficiencia visual (sí/no). Nuestras observaciones podrían dar los resultados que aparecen en la Tabla 28.10.

La probabilidad de cualquiera de estas combinaciones de episodios se obtiene fácilmente considerando π , la probabilidad

Tabla 28.10 • Posibles resultados de un experimento binomial (sí = 1, no = 0) y sus probabilidades ($n = 3$).

| Trabajador | | | Probabilidad |
|------------|---|---|-------------------------|
| A | B | C | |
| 0 | 0 | 0 | $(1-\pi)(1-\pi)(1-\pi)$ |
| 1 | 0 | 0 | $\pi(1-\pi)(1-\pi)$ |
| 0 | 1 | 0 | $(1-\pi)\pi(1-\pi)$ |
| 0 | 0 | 1 | $(1-\pi)(1-\pi)\pi$ |
| 0 | 1 | 1 | $(1-\pi)\pi\pi$ |
| 1 | 0 | 1 | $\pi(1-\pi)\pi$ |
| 1 | 1 | 0 | $\pi\pi(1-\pi)$ |
| 1 | 1 | 1 | $\pi\pi\pi$ |

Tabla 28.11 • Posibles resultados de un experimento binomial (sí = 1, no = 0) y sus probabilidades ($n = 3$).

| Número de éxitos | Probabilidad |
|------------------|-----------------|
| 0 | $(1-\pi)^3$ |
| 1 | $3\pi(1-\pi)^2$ |
| 2 | $3\pi^2(1-\pi)$ |
| 3 | π^3 |

(individual) de éxito, que es constante para cada persona e independiente de otros resultados. Puesto que estamos interesados en el número total de éxitos y no en una secuencia ordenada específica, podemos reorganizar la tabla de la siguiente forma (véase Tabla 28.11) y, en general, expresar la probabilidad de x éxitos $P(x)$ como:

$$P(x) = \frac{n!}{x!(n-x)!} \pi^x (1-\pi)^{n-x} \quad (1)$$

donde x es el número de éxitos y el símbolo $x!$ indica la suma factorial de x , es decir, $x! = x(x-1)(x-2)\dots 1$.

Cuando consideramos el episodio "estar enfermo/no estar enfermo", la probabilidad individual, π se refiere al estado en el que se presume a la persona; en epidemiología, esta probabilidad se denomina "prevalencia". Para estimar π , utilizamos la proporción de la muestra:

$$p = x/n$$

con una varianza:

$$\sigma_p^2 = \frac{\pi(1-\pi)}{n} \quad (2)$$

En una serie hipotética infinita de muestras replicadas del mismo tamaño, obtendríamos diferentes proporciones de la muestra $p = x/n$, con probabilidades dadas por la fórmula binomial. Para cada proporción de la muestra, se estima el valor "real" de π y, a partir de la distribución binomial, se estima un intervalo de confianza para π (es decir, el conjunto de valores probables de π) teniendo en cuenta los datos observados y un nivel de confianza definido previamente (pongamos 95%). Este intervalo de confianza corresponde al conjunto de valores de π con una probabilidad x mayor que el valor especificado previamente (pongamos 2,5%). En un experimento hipotético en el que observáramos $x = 15$ éxitos en $n = 30$ ensayos, la probabilidad estimada de éxito sería:

$$p = x/n = 15/30 = 0,5$$

El intervalo de confianza del 95% para π , obtenido de la Tabla 28.12, es 0,334 - 0,666. Cada entrada de la tabla indica la probabilidad de $x = 15$ éxitos en $n = 30$ ensayos calculada con la fórmula binomial. Por ejemplo, para $\pi = 0,30$, obtenemos de:

$$P(x) = \frac{30!}{15!(30-15)!} 0,3^{15} (1-0,3)^{30-15} = 0,0116 \quad (3)$$

Si n es grande y p se aproxima a 0,5, podemos utilizar una aproximación basada en la distribución gaussiana:

$$p - Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \leq \pi \leq p + Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (4)$$

donde $Z_{\alpha/2}$ indica el valor de la distribución gaussiana convencional para una probabilidad

$$P(|Z| \geq Z_{\alpha/2}) = \alpha/2; \quad (5)$$

Tabla 28.12 • Distribución binomial. Probabilidades para diferentes valores de para $x = 15$ éxitos en $n = 30$ ensayos.

| π | Probabilidad |
|-------|--------------|
| 0,200 | 0,0002 |
| 0,300 | 0,0116 |
| 0,334 | 0,025 |
| 0,400 | 0,078 |
| 0,500 | 0,144 |
| 0,600 | 0,078 |
| 0,666 | 0,025 |
| 0,700 | 0,0116 |

siendo $1 - \alpha$ el nivel de confianza elegido. En el ejemplo considerado, $p = 15/30 = 0,5$; $n = 30$ y, a partir de la tabla gaussiana convencional, $z_{0,025} = 1,96$. El intervalo de confianza del 95 % corresponde al conjunto de valores $0,321 - 0,679$, que se obtienen al sustituir $p = 0,5$, $n = 30$ y $z_{0,025} = 1,96$ en la anterior ecuación para la distribución gaussiana. Obsérvese que estos valores se aproximan a los valores exactos calculados antes.

Las pruebas estadísticas de las hipótesis incluyen un procedimiento de decisión sobre el valor de un parámetro de la población. Supongamos que, en el anterior ejemplo, deseamos confirmar la propuesta de que existe un riesgo elevado de deficiencia visual en los trabajadores de una cierta fábrica. La hipótesis científica que tenemos que demostrar con nuestras observaciones empíricas es: "los trabajadores de cierta fábrica tienen un mayor riesgo de deficiencia visual". Los estadísticos corroboran esta hipótesis demostrando la falsedad de la hipótesis contraria "no existe un riesgo mayor de deficiencia visual". A partir de ahí, se realiza la demostración matemática *per absurdum* y, en lugar de demostrar una afirmación, las evidencias empíricas se utilizan sólo para demostrar que es falsa. La hipótesis estadística se denomina *hipótesis nula*. El segundo paso consiste en especificar un valor para el parámetro de esa probabilidad de distribución utilizada para elaborar un modelo de la variabilidad en las observaciones. En nuestro ejemplo, al ser un fenómeno binario (es decir, presencia/ausencia de deficiencias visuales), elegimos la distribución binomial con un parámetro π , la probabilidad de deficiencia visual. Supongamos que, según la hipótesis nula, $\pi = 0,25$. Este valor se selecciona en función de la información que se haya obtenido sobre el problema y la información que ya existiera sobre la prevalencia habitual de deficiencia visual en las poblaciones no expuestas (es decir, distintas a los trabajadores). Supongamos que nuestros datos sobre los 30 trabajadores examinados dan un estimador de $p = 0,50$.

¿Podemos rechazar la hipótesis nula?

Si la respuesta es afirmativa, ¿en favor de que hipótesis alternativa?

Siempre que las evidencias indiquen que la hipótesis nula debe ser rechazada, tenemos que formular una hipótesis alternativa. Las hipótesis alternativas no direccionales (simétricas) indican que el parámetro de la población es diferente al valor establecido en la hipótesis nula. Las hipótesis alternativas direccionales (asimétricas) indican que el parámetro de la población es mayor (o menor) que el valor nulo. Aplicando la hipótesis nula, podemos calcular la distribución de probabilidad de los resultados en nuestro ejemplo. En la Tabla 28.13 se indica, para $\pi = 0,25$ y $n = 30$, las probabilidades [véase ecuación (1)] y las probabilidades acumuladas:

Tabla 28.13 • Distribución binomial. Probabilidades de éxito para $\pi = 0,25$ en $n = 30$ ensayos.

| X | Probabilidad | Probabilidad acumulada |
|-----|--------------|------------------------|
| 0 | 0,0002 | 0,0002 |
| 1 | 0,0018 | 0,0020 |
| 2 | 0,0086 | 0,0106 |
| 3 | 0,0269 | 0,0374 |
| 4 | 0,0604 | 0,0979 |
| 5 | 0,1047 | 0,2026 |
| 6 | 0,1455 | 0,3481 |
| 7 | 0,1662 | 0,5143 |
| 8 | 0,1593 | 0,6736 |
| 9 | 0,1298 | 0,8034 |
| 10 | 0,0909 | 0,8943 |
| 11 | 0,0551 | 0,9493 |
| 12 | 0,0291 | 0,9784 |
| 13 | 0,0134 | 0,9918 |
| 14 | 0,0054 | 0,9973 |
| 15 | 0,0019 | 0,9992 |
| 16 | 0,0006 | 0,9998 |
| 17 | 0,0002 | 1,0000 |
| ... | ... | ... |
| 30 | 0,0000 | 1,0000 |

$$CP(x) = \sum_{j=0}^{i-x} P_{(j)} \quad (6)$$

A partir de esta tabla, obtenemos la probabilidad de que $x \geq 15$ trabajadores presenten deficiencia visual

$$P(x \geq 15) = 1 - P(x < 15) = 1 - 0,9992 = 0,0008$$

Esto significa que es altamente improbable que observemos 15 o más trabajadores con deficiencia visual si experimentan la misma prevalencia de la enfermedad que en las poblaciones no expuestas. Por consiguiente, podemos rechazar la hipótesis nula y afirmar que existe una mayor prevalencia de deficiencia visual en la población de trabajadores de nuestro estudio.

Cuando $n\pi \geq 5$ y $n(1-\pi) \geq 5$, podemos utilizar la aproximación gaussiana:

$$z = \frac{|p - \pi| - \frac{1}{2n}}{\sqrt{\frac{\pi(1-\pi)}{n}}} = \frac{0,5 - 0,25 - \frac{1}{60}}{\sqrt{\frac{0,25 \times 0,75}{30}}} = \frac{0,233}{0,079} = 2,95 \quad (7)$$

De la tabla de la distribución gaussiana normal, obtenemos:

$$P(|z| > 2,95) = 0,0008$$

que concuerda con los resultados exactos. A partir de esta aproximación, podemos ver que la estructura básica de la prueba estadística de una hipótesis consiste en el cociente entre la señal y el ruido. En nuestro caso, la señal es $(p-\pi)$, la desviación observada con respecto a la hipótesis nula, mientras que el ruido es la desviación estándar de P :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\pi(1-\pi)}{n}} \tag{8}$$

Cuanto mayor sea el cociente, menor será la probabilidad del valor nulo π .

Cuando tomamos decisiones sobre hipótesis estadísticas, podemos incurrir en dos tipos de errores: el error tipo I, que consiste en rechazar la hipótesis nula cuando es cierta, o el error tipo II, que consiste en aceptar una hipótesis nula que es falsa. El nivel de probabilidad, o *valor p*, es la probabilidad de cometer un error tipo I, expresada con la letra griega α . Este valor se calcula a partir de la distribución de probabilidad de las observaciones aplicando la hipótesis nula. El procedimiento habitual consiste en definir previamente un nivel de error α (p. ej., 5 %, 1 %) y rechazar la hipótesis nula cuando el resultado de nuestra observación tenga una probabilidad igual o inferior al llamado nivel crítico.

La probabilidad de un error tipo II se expresa con la letra griega β . Para calcularla, tenemos que especificar, en la hipótesis alternativa, un valor para el parámetro estudiado (en nuestro ejemplo, un valor para π). Las hipótesis alternativas genéricas (diferente de, mayor de, menor de) no son útiles. En la práctica, lo que nos interesa es el valor β para un conjunto de hipótesis alternativas, o su complemento, que se llama potencia estadística de la prueba. Por ejemplo, si el valor del error α se establece en un 5 %, en la Tabla 28.13 encontramos:

$$P(x \geq 12) < 0,05$$

según la hipótesis nula $\pi = 0,25$. Si observáramos al menos $x = 12$ éxitos, rechazaríamos la hipótesis nula. En la Tabla 28.14 se indican los valores β y las potencias para $x = 12$.

En nuestro caso, los datos no pueden discriminar si π es mayor que el valor nulo de 0,25 pero menor que 0,50, porque la potencia del estudio es demasiado pequeña (<80 %) para los valores de $\pi < 0,50$; es decir, la sensibilidad de nuestro estudio es del 8 % para $\pi = 0,3$, 22 % para $\pi = 0,35$,..., 64 % para $\pi = 0,45$.

La única forma de conseguir un error β más pequeño o una mayor potencia sería aumentando el tamaño del estudio. Por ejemplo, en la Tabla 28.15 se indican los valores β y las potencias para $n = 40$. Como cabría esperar, deberíamos ser capaces de detectar un valor π mayor de 0,40.

El diseño de un estudio se basa en un cuidadoso escrutinio del conjunto de hipótesis alternativas que deben considerarse. La potencia del estudio debe garantizarse con un tamaño adecuado de la muestra.

La literatura epidemiológica insiste en la importancia de obtener estimadores fiables del riesgo. Por consiguiente, es más importante indicar los intervalos de confianza (ya sean del 95 % o del 90 %) que un valor p de la prueba de una hipótesis. Siguiendo el mismo tipo de razonamiento, la interpretación de

Tabla 28.14 • Error tipo II y potencia para $x = 12$, $n = 30$, $\alpha = 0,05$.

| π | β | Potencia |
|-------|---------|----------|
| 0,30 | 0,9155 | 0,0845 |
| 0,35 | 0,7802 | 0,2198 |
| 0,40 | 0,5785 | 0,4215 |
| 0,45 | 0,3592 | 0,6408 |
| 0,50 | 0,1808 | 0,8192 |
| 0,55 | 0,0714 | 0,9286 |

Tabla 28.15 • Error tipo II y potencia para $x = 12$, $n = 40$, $\alpha = 0,05$.

| π | β | Potencia |
|-------|---------|----------|
| 0,30 | 0,5772 | 0,4228 |
| 0,35 | 0,3143 | 0,6857 |
| 0,40 | 0,1285 | 0,8715 |
| 0,45 | 0,0386 | 0,8614 |
| 0,50 | 0,0083 | 0,9917 |
| 0,55 | 0,0012 | 0,9988 |

los resultados obtenidos en estudios de pequeño tamaño debe realizarse con precaución. Como consecuencia de la pequeña potencia estadística de estos estudios, incluso los efectos de magnitud intermedia podrían pasarse por alto y, por otro lado, los efectos de gran magnitud no podrían volver a replicarse.

Métodos avanzados

La complejidad de los métodos estadísticos utilizados en el contexto de la medicina del trabajo ha aumentado en los últimos años. En el campo de los modelos estadísticos se han producido importantes avances. La familia de modelos no gaussianos de Nelder y Wedderburn (Modelos Lineales Generalizados) ha realizado una de las contribuciones más importantes a la ciencia de la epidemiología del trabajo, en donde las variables de interés son binarias (p. ej., supervivencia/muerte) o recuentos (p. ej., número de accidentes laborales).

Este fue el punto de partida para una aplicación cada vez mayor de los modelos de regresión como alternativa a los análisis más tradicionales basados en tablas de contingencia (análisis simples y estratificados). La regresión logística, de Poisson y de Cox se utilizan ahora rutinariamente para el análisis de estudios longitudinales y de casos y controles, respectivamente. Estos modelos son semejantes a la regresión lineal para las variables de respuesta categórica y tienen la ventaja de que proporcionan directamente la medida epidemiológica de la asociación de interés. Por ejemplo, los coeficientes de regresión de Poisson son el logaritmo de las tasas relativas, mientras que los de la regresión logística son el logaritmo de los índices de probabilidad.

Tomando estos modelos como punto de referencia, los avances en el campo de los modelos estadísticos han tomado dos direcciones principales: modelos para medidas categóricas repetidas y modelos que amplían los Modelos Lineales Generalizados (Modelos Aditivos Generalizados). En ambos casos, lo que se intenta es aumentar la flexibilidad de las herramientas estadísticas para poder abordar los problemas de mayor complejidad que se dan en la realidad. Los modelos de medidas repetidas son necesarios en muchos estudios de epidemiología del trabajo donde las unidades de análisis son a escala subindividual. Por ejemplo:

1. En el estudio del efecto de las condiciones de trabajo sobre la tendinitis del túnel carpiano tienen que considerarse las dos manos de la persona, que no son independientes la una de la otra.
2. El análisis de las tendencias en el tiempo de los contaminantes ambientales y su efecto en el sistema respiratorio de los niños puede realizarse utilizando modelos extremadamente flexibles, puesto que la relación funcional exacta entre dosis y respuesta es difícil de conocer.

En el contexto de la estadística bayesiana se ha producido un desarrollo paralelo y probablemente más rápido. La barrera práctica al uso de los métodos bayesianos se eliminó con la introducción de los métodos basados en la informática. Los procedimientos de Monte Carlo, como los sistemas de muestreo de Gibbs, han evitado la necesidad de la integración numérica para el cálculo de las distribuciones posteriores, que era la mayor dificultad de los métodos bayesianos. Las aplicaciones de los modelos bayesianos a problemas reales y complejos ocupan un espacio cada vez mayor en las revistas especializadas. Por ejemplo, los análisis geográficos y las correlaciones ecológicas en áreas pequeñas y los modelos de predicción del SIDA se realizan cada vez con mayor frecuencia utilizando los métodos bayesianos. Estos avances son importantes porque representan, no sólo otras soluciones estadísticas alternativas, sino porque el método bayesiano puede considerarse una estrategia más adecuada.

● EVALUACION DE LA CAUSALIDAD Y ETICA EN LA INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA

Paolo Vineis

En los anteriores artículos de este capítulo se ha explicado la importancia del diseño de los estudios para poder realizar inferencias válidas de las observaciones epidemiológicas. Aunque se ha dicho que las inferencias en la epidemiología observacional son débiles por la naturaleza no experimental de esta disciplina, los ensayos controlados randomizados y otros diseños experimentales no son intrínsecamente superiores a un estudio observacional correctamente planificado (Cornfield 1954). Sin embargo, el diseño de un estudio debe analizarse con detenimiento para identificar posibles fuentes de sesgo y confusión y poder extraer inferencias correctas. Los sesgos pueden dar resultados tanto falsos positivos como falsos negativos.

En este artículo, se comentan algunas de las directrices que se han propuesto para evaluar la naturaleza causal de las observaciones epidemiológicas. Además, aunque unos procedimientos científicos rigurosos constituyen una premisa para que la investigación epidemiológica sea éticamente correcta, existen otras cuestiones importantes relacionadas con la ética. Por consiguiente, hemos dedicado este artículo al análisis de los problemas éticos que pueden surgir cuando se realizan estudios epidemiológicos.

Evaluación de la causalidad

Varios autores han abordado el tema de la evaluación de la causalidad en la epidemiología (Hill 1965; Buck 1975; Ahlborn 1984; Maclure 1985; Miettinen 1985; Rothman 1986; Weed 1986; Schlesselman 1987; Maclure 1988; Weed 1988; Karhausen 1995). Uno de los principales temas de debate es si la epidemiología utiliza o debería utilizar los mismos criterios para la determinación de la relación entre causa y efecto que se utilizan en otras ciencias.

Las causas no deben confundirse con los mecanismos. Por ejemplo, el amianto es una causa del mesotelioma, mientras que la mutación oncogénica es un mecanismo supuesto. Dependiendo de las evidencias existentes, es probable que (a) diferentes exposiciones externas puedan actuar en las mismas etapas del mecanismo y (b) normalmente no existe una secuencia fija y necesaria de etapas en el mecanismo para la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la carcinogénesis se interpreta como

una secuencia de transiciones estocásticas (probabilísticas) de la mutación de un gen a la proliferación celular y, de nuevo, a la mutación de un gen que finalmente produce cáncer. Además, la carcinogénesis es un proceso multifactorial; es decir, puede verse afectada por diferentes exposiciones externas, pero ninguna de ellas es necesaria en una persona susceptible. Es probable que este modelo pueda aplicarse a otras enfermedades además del cáncer.

La naturaleza multifactorial y probabilística de la relación entre exposición y enfermedad complica la determinación del efecto de una exposición específica. Por otra parte, la naturaleza observacional de la epidemiología nos impide realizar experimentos que podrían aclarar las relaciones etiológicas alterando deliberadamente el curso de los acontecimientos. La observación de una asociación estadística entre exposición y enfermedad no significa que la asociación sea causal. Por ejemplo, la mayoría de los epidemiólogos han interpretado la asociación entre exposición a los gases de escape de los motores diesel y el cáncer de vejiga como causal, aunque otros afirman que los trabajadores expuestos a estos gases (principalmente camioneros y taxistas) fuman con más frecuencia que las personas no expuestas. Según esto, la relación observada estaría "confundida" por un factor de riesgo bien conocido, como es el tabaquismo.

Considerando la naturaleza probabilística y multifactorial de la mayoría de las asociaciones entre exposición y enfermedad, los epidemiólogos han establecido un conjunto de directrices para detectar las relaciones que probablemente son causales. Las directrices propuestas originalmente por Sir Bradford Hill para las enfermedades crónicas (1965) son las siguientes:

- Intensidad de la asociación.
- Efecto dosis-respuesta.
- Ausencia de ambigüedad temporal.
- Reproducibilidad de las observaciones.
- Plausibilidad biológica.
- Coherencia de las evidencias.
- Especificidad de la asociación.

Estos criterios deberían considerarse sólo como directrices generales o herramientas prácticas; de hecho, la evaluación causal científica es un proceso iterativo centrado en las mediciones de la relación entre exposición y enfermedad. Sin embargo, los criterios de Hill suelen utilizarse como una descripción práctica y concisa de los procedimientos de inferencia causal en la epidemiología.

Consideremos el ejemplo de la relación entre cloruro de vinilo y angiosarcoma de hígado aplicando los criterios de Hill.

La expresión habitual de los resultados de un estudio epidemiológico es una medida del grado de asociación entre la exposición y la enfermedad (primer criterio de Hill). Un riesgo relativo (RR) mayor de 1 significa que existe una asociación estadística entre la exposición y la enfermedad. Por ejemplo, si la tasa de incidencia de angiosarcoma de hígado es normalmente de 1 por 10 millones de habitantes, pero es de 1 por 100.000 en los trabajadores expuestos a cloruro de vinilo, el RR es 100 (es decir, las personas que trabajan con cloruro de vinilo tienen un riesgo 100 veces mayor de desarrollar angiosarcoma que las personas que no trabajan con esta sustancia).

La probabilidad de que la asociación sea causal es mayor cuando el riesgo aumenta al aumentar los niveles de exposición (efecto dosis-respuesta, segundo criterio de Hill) y cuando la relación temporal entre la exposición y la enfermedad tiene una explicación biológica (la exposición precede al efecto y la duración del período de "inducción" es compatible con un modelo biológico de la enfermedad; tercer criterio de Hill). Asimismo, la

probabilidad de que una asociación sea causal es mayor cuando otros investigadores obtienen resultados similares replicando las observaciones en circunstancias diferentes ("reproducibilidad", cuarto criterio de Hill).

El análisis científico de los resultados exige una evaluación de la plausibilidad biológica (quinto criterio de Hill), que puede realizarse de diferentes formas. Por ejemplo, un criterio sencillo consiste en comprobar si la "causa" sospechada es capaz de llegar al órgano diana (p. ej., las sustancias inhaladas que no llegan al pulmón no pueden circular por el organismo). También pueden ser útiles las evidencias obtenidas de estudios animales: la aparición de angiosarcoma de hígado en animales tratados con cloruro de vinilo respalda claramente la asociación observada en el hombre.

La coherencia interna de las observaciones (por ejemplo, el RR aumenta en ambos sexos de forma similar) es un importante criterio científico (sexto criterio de Hill). La causalidad es más probable cuando la relación es muy específica; es decir, cuando implica causas raras y/o enfermedades raras, un tipo histológico concreto o un determinado subgrupo de pacientes (séptimo criterio de Hill).

La "inducción enumerativa" (la simple enumeración de casos de asociación entre exposición y enfermedad) es insuficiente para describir las etapas inductivas en el razonamiento causal. En general, los procedimientos de inducción enumerativa tienen como resultado una observación compleja y confusa, porque las diferentes cadenas causales o, con más frecuencia, la auténtica relación causal y otras exposiciones irrelevantes se enmarañan. En estos casos, se tienen que descartar otras explicaciones alternativas por "inducción eliminativa" para demostrar que una asociación es probablemente causal porque no se ve "confundida" por otras. Una definición simple de una explicación alternativa es "un factor extraño cuyo efecto se mezcla con el efecto de la exposición de interés, distorsionando la estimación del riesgo que conlleva la exposición de interés" (Rothman 1986).

El objetivo de la inducción es ampliar los conocimientos, mientras que el objetivo de la deducción es "transmitir la verdad" (Giere 1979). El razonamiento deductivo se utiliza para analizar con detenimiento el diseño del estudio e identificar asociaciones que no son empíricamente reales, sino tan sólo lógicas. Este tipo de asociación no es un hecho constatado, sino una necesidad lógica. Por ejemplo, el *sesgo de selección* se produce cuando el grupo expuesto se selecciona entre las personas enfermas (como cuando un estudio de cohortes se inicia reclutando como "expuestos" a cloruro de vinilo a un grupo de casos de angiosarcoma de hígado) o cuando el grupo no expuesto se selecciona entre personas sanas. En ambos casos, la asociación que se observa entre exposición y enfermedad es necesariamente (lógicamente) pero no empíricamente real (Vineis 1991).

En conclusión, incluso cuando se considera la naturaleza observacional (no experimental) de la epidemiología, ésta no utiliza procedimientos de inferencia que difieran sustancialmente de los tradicionales en otras disciplinas científicas (Hume 1978; Schaffner 1993).

Aspectos éticos de la investigación epidemiológica

Debido a las sutilezas que conlleva la inferencia de causas, los epidemiólogos deben tener un especial cuidado al interpretar sus estudios. De hecho, la interpretación plantea algunas cuestiones de naturaleza ética.

Los aspectos éticos de la investigación epidemiológica han sido objeto de un intenso debate (Schulte 1989; Soskolne 1993; Beauchamp y cols. 1991). La razón es evidente: los epidemiólogos, especialmente los que están especializados en higiene

industrial y medio ambiente, suelen estudiar aspectos que tienen importantes repercusiones económicas, sociales y sanitarias. Los resultados, ya sean negativos o positivos, de la asociación entre la exposición a determinadas sustancias químicas y la aparición de enfermedades, pueden repercutir en la vida de miles de personas, influir en las decisiones económicas y, por consiguiente, condicionar seriamente las decisiones políticas. Así pues, el epidemiólogo puede estar sometido a intensas presiones y verse tentado o alentado por terceros para alterar —de forma marginal o considerable— la interpretación de los resultados de sus investigaciones.

Entre los diversos aspectos relevantes, la *transparencia* en la recogida de datos, en la codificación, en la informatización y en el análisis es básica para que el investigador pueda demostrar la ausencia de sesgos. El derecho de los participantes en una investigación epidemiológica a que se les proteja contra la publicación de información confidencial (cuestiones relacionadas con la *confidencialidad*) es otra cuestión crucial que puede entrar en conflicto con la transparencia.

Desde el punto de vista de las conductas inadecuadas que pueden surgir especialmente en el contexto de la inferencia causal, las preguntas que deben responder las directrices éticas son:

- ¿Quién posee los datos y cuánto tiempo tienen que conservarse éstos?
- ¿Qué constituye un registro fiable del trabajo que se ha realizado?
- ¿Contemplan las subvenciones públicas en su presupuesto los costes asociados a unos procedimientos adecuados de documentación, archivo y análisis repetido de los datos?
- ¿Participa el investigador principal en el análisis repetido de sus datos realizado por un tercero?
- ¿Existen normas prácticas para la conservación de los datos?
- ¿Deben establecer los expertos en epidemiología del trabajo y del medio ambiente un contexto que facilite el escrutinio o la auditoría de los datos?
- ¿Hasta qué punto previenen unas prácticas adecuadas de conservación de los datos conductas incorrectas y acusaciones de conductas incorrectas?
- ¿Qué constituye una conducta incorrecta en la epidemiología del trabajo y del medio ambiente con relación a la gestión de los datos, la interpretación de los resultados y la intervención en procesos judiciales?
- ¿Cuál es el papel que deben desempeñar los epidemiólogos y/o sus asociaciones profesionales en la elaboración de los códigos de práctica y en la selección de los indicadores/resultados para su evaluación? ¿Qué papel deben desempeñar como expertos en los procesos judiciales?
- ¿Qué papel deben desempeñar las asociaciones u organizaciones profesionales en lo que respecta a las cuestiones relacionadas con la ética y el derecho? (Soskolne 1993)

Otros aspectos cruciales de la epidemiología del trabajo y del medio ambiente se refieren a la participación de los trabajadores en las fases preliminares de los estudios y a la comunicación de los resultados de los estudios a las personas que han participado en ellos y que se ven directamente afectadas (Schulte 1989). Lamentablemente, la participación de los trabajadores reclutados para estudios epidemiológicos en debates conjuntos sobre los objetivos del estudio, la interpretación de los resultados y la posible aplicación de éstos (que pueden tanto beneficiarles como perjudicarles), no constituye la práctica habitual.

Estas preguntas han sido respondidas en parte por un conjunto de directrices publicadas recientemente (Beauchamp y cols. 1991; CIOMS 1991). Sin embargo, las asociaciones

profesionales de epidemiólogos del trabajo deben debatir a fondo todas estas cuestiones éticas en sus respectivos países y, posiblemente, adoptar un conjunto de directrices éticas adecuadas al contexto nacional, aunque siempre respetando las normas internacionales sobre los códigos de práctica.

● ESTUDIO DE CASO QUE ILUSTRA LOS PROBLEMAS METODOLÓGICOS EN LA VIGILANCIA DE LAS ENFERMEDADES PROFESIONALES

Jung-Der Wang

La documentación sobre las enfermedades profesionales en un país como Taiwan constituye todo un reto para los médicos del trabajo. Al no existir un sistema que incluya fichas técnicas de seguridad, los trabajadores no suelen conocer las sustancias químicas con las que trabajan. Puesto que muchas enfermedades profesionales tienen largos períodos de latencia y no presentan ningún síntoma hasta que son clínicamente evidentes, el reconocimiento y la identificación de su origen profesional es con frecuencia muy difícil.

Para facilitar la vigilancia de las enfermedades profesionales, hemos accedido a bases de datos que proporcionan una lista completa de sustancias químicas de uso industrial y sus síntomas específicos. Combinándolo con el enfoque epidemiológico de conjeturas y refutaciones, que consiste en considerar y descartar todas las posibles explicaciones alternativas, hemos identificado más de diez tipos de enfermedades profesionales y un brote de botulismo. Recomendamos que se aplique un enfoque similar en los países que se encuentren en una situación parecida y que se prepare y utilice un sistema que incluya fichas de identificación (p. ej., fichas técnicas de seguridad) de todas y cada una de las sustancias químicas, de manera que puedan identificarse fácilmente y, de esta forma, prevenir enfermedades profesionales.

Hepatitis en una imprenta cromotipográfica

En 1985, tres trabajadores de una imprenta cromotipográfica tuvieron que ser hospitalizados con manifestaciones de hepatitis aguda. Uno de ellos presentaba también insuficiencia renal aguda. La prevalencia de la hepatitis vírica es muy elevada en Taiwan y, en consecuencia, debíamos considerar el origen vírico entre las etiologías más probables. Asimismo, debíamos considerar el consumo de alcohol y drogas y la exposición a disolventes orgánicos en el lugar de trabajo. Al no existir en Taiwan un sistema que incluya fichas técnicas de seguridad, ni los trabajadores ni la empresa conocían todas las sustancias químicas que se utilizaban en la imprenta (Wang 1991).

Tuvimos que elaborar una lista de agentes hepatotóxicos y nefrotóxicos a partir de distintas bases de datos toxicológicas. Seguidamente, dedujimos todas las posibles inferencias de las anteriores hipótesis. Por ejemplo, si la causa fuera el virus de la hepatitis A (VHA), deberíamos observar anticuerpos (IgM VHA) en los trabajadores afectados; si la causa fuera el virus de la hepatitis B, deberíamos observar un mayor número de portadores de antígenos de superficie B (HBsAg) en los trabajadores afectados que en los no afectados. Si el alcohol fuera la principal causa, deberíamos observar un mayor abuso del alcohol o alcoholismo crónico en los trabajadores afectados; si la causa fuera un disolvente tóxico (p. ej., cloroformo), deberíamos encontrarlo en el lugar de trabajo.

Realizamos una evaluación médica completa de todos los trabajadores. En seguida descartamos la etiología vírica y la hipótesis del alcohol, al no existir evidencias que las apoyaran.

Por el contrario, 17 de los 25 trabajadores de la fábrica dieron resultados anormales en las pruebas de la función hepática y se observó una asociación significativa entre la presencia de alteraciones hepáticas y el hecho de haber trabajado recientemente en alguna de las tres salas en las que se había instalado un sistema de aire acondicionado interconectado para refrigerar las máquinas de impresión. La asociación persistió después de estratificar a los trabajadores según su situación de portador de la hepatitis B. Posteriormente se averiguó que el incidente se produjo después del uso inadvertido de un "agente de limpieza" (que era tetracloruro de carbono) para limpiar una bomba en la máquina de impresión. Además, una prueba de simulación de la operación de limpieza de la bomba reveló unas concentraciones atmosféricas de tetracloruro de carbono de 115 a 495 ppm, que pueden producir lesiones hepáticas. En otro intento de verificar la anterior observación, eliminamos el tetracloruro de carbono del lugar de trabajo y comprobamos que no se produjeron nuevos casos y que todos los trabajadores afectados mejoraron una vez alejados del lugar de trabajo durante 20 días. Por consiguiente, nuestra conclusión fue que el brote se debía al uso de tetracloruro de carbono.

Síntomas neurológicos en una imprenta cromotipográfica

En septiembre de 1986, un aprendiz que trabajaba en una imprenta cromotipográfica de Chang-Hwa desarrolló repentinamente paresia bilateral aguda y parálisis respiratoria. El padre de la víctima nos informó por teléfono de que otros trabajadores presentaban síntomas similares. Puesto que en otras imprentas cromotipográficas ya se habían producido casos de enfermedades profesionales causadas por exposiciones a disolventes orgánicos, nos trasladamos al lugar de trabajo para determinar la etiología barajando la hipótesis de una posible intoxicación con disolventes (Wang 1991).

Sin embargo, nuestra práctica habitual consistía en considerar también todas las hipótesis alternativas, entre ellas otros problemas médicos, como el deterioro funcional de las neuronas motoras superiores, las neuronas motoras inferiores y la conexión neuromuscular. También en este caso, consideramos todos los posibles resultados que podían deducirse de las anteriores hipótesis. Por ejemplo, si la causa fuera un disolvente ya relacionado con la polineuropatía (p. ej., n-hexano, metilbutilcetona, acrilamida), podría afectar también a la velocidad de conducción nerviosa; si existieran otros problemas médicos que afectaran a las neuronas motoras superiores, existirían síntomas de deterioro de la consciencia y/o movimientos involuntarios.

Las observaciones en el lugar de trabajo revelaron que los trabajadores afectados mantenían perfectamente la consciencia durante todo el proceso clínico. Un estudio de la velocidad de la conducción nerviosa en los tres trabajadores afectados demostró que las neuronas motoras inferiores estaban intactas. Los trabajadores no presentaban movimientos involuntarios ni antecedentes de medicación antes de la aparición de los síntomas y la prueba de la neostigmina también dio negativa. Se observó una asociación significativa entre la enfermedad y el hecho de haber desayunado en la cafetería de la imprenta el 26 o el 27 de septiembre; los siete trabajadores afectados frente a 7 de los 32 trabajadores no afectados habían desayunado en la imprenta esos dos días. Otras pruebas detectaron la presencia de la toxina botulínica tipo A en las latas de cacahuetes fabricadas por una empresa sin licencia y una muestra demostró también el crecimiento de *Clostridium botulinum*. Un último estudio de refutación consistió en eliminar dichos productos del mercado, con el

resultado de que no apareció ningún caso nuevo. Esta investigación documentó los primeros casos de botulismo por un producto alimenticio en Taiwan.

Lesiones premalignas de la piel en los trabajadores de las fábricas de paraquat

En junio de 1983, dos trabajadores de una fábrica de paraquat visitaron una clínica dermatológica quejándose de máculas hiperpigmentadas bilaterales con alteraciones hiperqueratósicas en algunas zonas de las manos, el cuello y la cara expuestas al sol. Algunas muestras de la piel presentaban también alteraciones bowenoides. Puesto que ya se habían notificado otros casos de lesiones malignas y premalignas de la piel en trabajadores de las fábricas de 4'-4'-bipiridil, en seguida sospechamos una causa profesional. Sin embargo, teníamos que considerar también todas las demás causas (o hipótesis) alternativas de cáncer de piel, como exposición a radiación ionizante, alquitrán de hulla, brea, hollín u otros hidrocarburos poliaromáticos. Para descartar todas estas conjeturas, realizamos un estudio en 1985, visitando las 28 fábricas que alguna vez habían realizado la producción o envasado de paraquat, examinando los procesos de fabricación y explorando a los trabajadores (Wang y cols. 1987; Wang 1993).

Exploramos a 228 trabajadores, ninguno de los cuales habían estado expuestos a los cancerígenos de la piel antes citados, excepto la luz solar y la bipiridina y sus isómeros. Una vez excluidos los trabajadores con exposiciones múltiples, observamos que uno de los siete directivos y dos de los 82 trabajadores que se dedicaban al envasado del paraquat habían desarrollado lesiones hiperpigmentadas de la piel, en comparación con la totalidad de los tres trabajadores que participaban en la cristalización y centrifugación de la bipiridina. Además, los 17 trabajadores con lesiones hiperqueratósicas o bowesianas tenían antecedentes de exposición directa al bipiridil y a sus isómeros. Cuando mayor era el tiempo de exposición al bipiridil, mayor era la probabilidad de desarrollar lesiones de la piel, que no podían explicarse por la exposición a la luz solar o por la edad, como demostró la estratificación y el análisis de regresión logística. Por consiguiente, atribuimos provisionalmente las lesiones de la piel a una combinación de exposiciones al bipiridil y a la luz solar. Para refutar esta hipótesis, realizamos un seguimiento para comprobar si, una vez aislados todos los procesos que causaban exposición al bipiridil, se producía algún nuevo caso. No apareció ningún otro caso.

Discusión y conclusiones

Los anteriores tres ejemplos demuestran la importancia de adoptar un enfoque refutacional y utilizar una base de datos de enfermedades profesionales. El primero nos hace siempre considerar las hipótesis alternativas junto con las hipótesis intuitivas iniciales, mientras que la segunda nos proporciona una lista detallada de agentes químicos que pueden guiarnos hasta la etiología real. Una posible limitación de este enfoque es que sólo podemos considerar las explicaciones que seamos capaces de imaginar. Si nuestra lista de alternativas está incompleta, podemos dejar la pregunta sin respuesta o darle una respuesta equivocada. Por consiguiente, la existencia de una base de datos de enfermedades profesionales es crucial para el éxito de esta estrategia.

Nuestro equipo dedicó mucho tiempo a construir nuestra propia base de datos. Sin embargo, la base de datos OSH-ROM publicada recientemente, que contiene la base de datos NIOSHTIC con más de 160.000 resúmenes, es una de las más completas para este fin, como ya se describe en otro lugar de esta *Enciclopedia*. Es más, si se produce una nueva enfermedad profesional, podemos buscar en esta base de datos para descartar todos los agentes etiológicos conocidos, sin olvidarnos

de ninguno. En una situación así, podemos intentar identificar o definir el nuevo agente (o entorno profesional) con la mayor especificidad posible para solucionar primero el problema y luego poner a prueba otras hipótesis. El caso de las lesiones premalignas de la piel en los trabajadores del paraquat es un buen ejemplo de ello.

CUESTIONARIOS EN LA INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA

Steven D. Stellman y Colin L. Soskolne

Importancia de los cuestionarios en la investigación epidemiológica

Los estudios epidemiológicos suelen realizarse para responder a una serie de preguntas específicas que relacionan la exposición de las personas a sustancias o situaciones peligrosas con efectos posteriores en la salud, como cáncer o muerte. Casi todas las investigaciones de este tipo se basan en un cuestionario que constituye la herramienta básica para la recogida de datos. Incluso cuando tienen que realizarse mediciones físicas en el medio ambiente de trabajo y, especialmente, cuando tienen que recogerse materiales biológicos, como suero de las personas expuestas y no expuestas que participan en el estudio, el cuestionario es esencial para caracterizar correctamente la exposición, así como para registrar las características personales y de otro tipo de una forma organizada y sistemática.

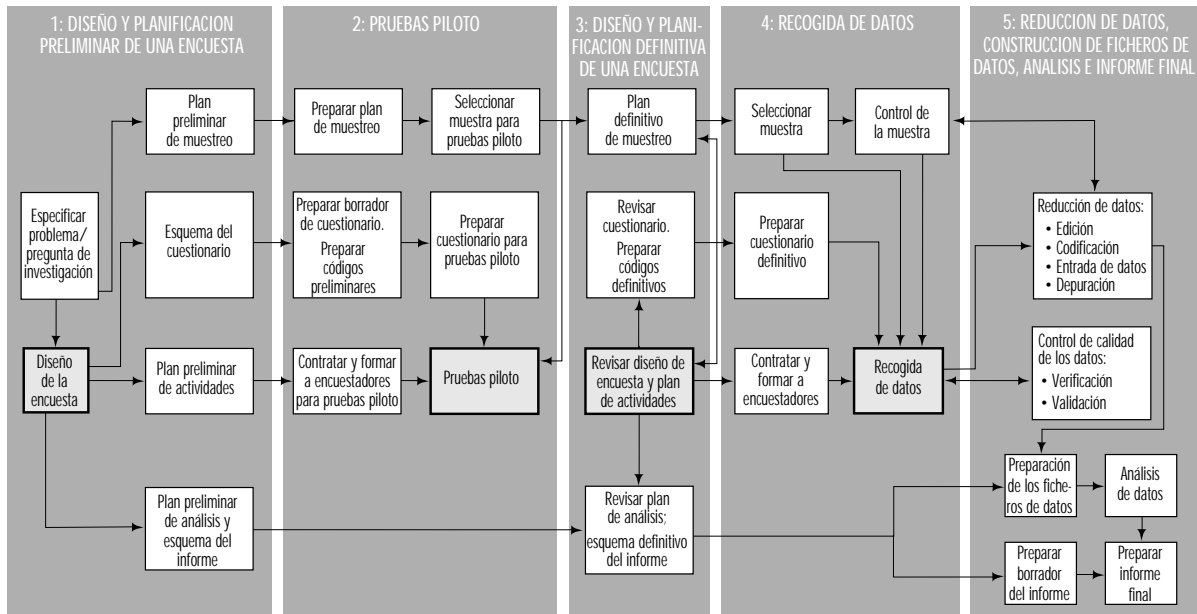
El cuestionario desempeña una serie de funciones críticas para la investigación:

- Facilita datos sobre las personas que posiblemente no podrían obtenerse de ninguna otra fuente, como los registros del lugar de trabajo o mediciones ambientales.
- Permite centrar los estudios en problemas específicos del lugar de trabajo.
- Facilita información basal frente a la que podrán evaluarse los futuros efectos en la salud.
- Facilita información sobre las características de los participantes que son necesarias para un análisis e interpretación adecuados de la relación entre exposición y resultado, especialmente en lo que se refiere a las posibles variables de confusión, como edad o educación, y otras variables relacionadas con el estilo de vida que pueden influir en el riesgo de la enfermedad, como tabaquismo y dieta.

Importancia del diseño del cuestionario para los objetivos globales del estudio

Aunque el cuestionario suele ser el componente más visible de un estudio epidemiológico, especialmente para los trabajadores y otros participantes en el estudio, es sólo una herramienta y, de hecho, los investigadores lo suelen llamar un "instrumento". En la Figura 28.1 se representan de una forma muy general las distintas etapas en el diseño de una encuesta, desde su concepción hasta la recogida y análisis de los datos. En la figura se indican cuatro tipos de actividades que se desarrollan en paralelo durante un estudio: muestreo, cuestionario, actividades y análisis. La figura muestra claramente la relación entre las distintas etapas del diseño del cuestionario y el plan general del estudio, desde la preparación de un esquema inicial hasta la elaboración de un primer borrador, tanto del cuestionario como de los códigos asociados al mismo, seguido por las pruebas piloto realizadas en una subpoblación seleccionada, una o más revisiones dependiendo de los resultados de las pruebas piloto y la elaboración del cuestionario definitivo para la recogida de datos reales sobre el

Figura 28.1 • Etapas de una encuesta.



Fuente: Czaja y Blair 1996.

terreno. Lo más importante en este contexto es que cada etapa del diseño del cuestionario se realiza conjuntamente con la etapa correspondiente de la creación y mejora de plan general de muestreo y del diseño operativo para la administración del cuestionario.

Tipos de estudios y cuestionarios

Los objetivos del estudio determinan la estructura, la longitud y el contenido del cuestionario. Estas características del cuestionario dependen también del método escogido para la recogida de datos, que suele corresponder a una de las siguientes tres modalidades: en persona, por correo o por teléfono. Cada una de ellas presenta ventajas y desventajas que afectan, no sólo a la calidad de los datos, sino también a la validez de todo el estudio.

El *cuestionario enviado por correo* es la modalidad menos costosa y permite llegar a los trabajadores de una amplia zona geográfica. Al ser las tasas globales de respuesta relativamente bajas (normalmente del 45 al 75 %), el cuestionario no puede ser demasiado complejo, ya que existen pocas oportunidades o ninguna de aclarar las preguntas y puede que sea difícil saber si las posibles respuestas a las preguntas sobre la exposición crítica o a otras preguntas difieren sistemáticamente entre los que responden y los que no responden al cuestionario. La configuración física y el lenguaje deben adaptarse al nivel de educación de los participantes potenciales y el cuestionario debe poder cumplimentarse en un período de tiempo bastante corto, normalmente de 20 a 30 minutos.

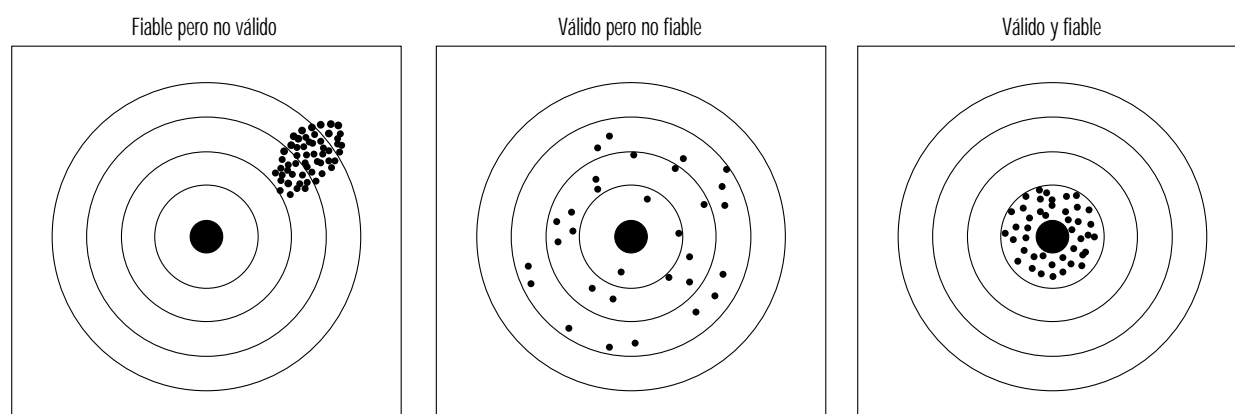
Los *cuestionarios por teléfono* pueden utilizarse en estudios basados en poblaciones —es decir, encuestas de una muestra de una población geográficamente definida— y constituyen un método práctico para actualizar la información contenida en los archivos existentes. Estos cuestionarios pueden ser más largos y complejos que los cuestionarios enviados por correo, tanto en términos de lenguaje como de contenido y, al ser administrados

por encuestadores expertos, el mayor coste de las encuestas telefónicas puede compensarse en parte adaptando la estructura física del cuestionario para conseguir una administración más eficiente (como saltos de unas preguntas a otras). Las tasas de respuesta suelen ser mayores que las de los cuestionarios enviados por correo, pero están sometidas a sesgos relacionados con el uso cada vez más frecuente de contestadores automáticos, las personas que rechazan la encuesta, las personas que no pueden ser contactadas y los problemas de las poblaciones con una cobertura telefónica limitada. Este tipo de sesgos suelen estar relacionados con el diseño del muestreo y no específicamente con el cuestionario. Aunque los cuestionarios administrados por teléfono se utilizan desde hace tiempo en Norteamérica, su viabilidad en otras partes del mundo todavía no se ha establecido.

Las encuestas *personales* ofrecen la mayor posibilidad de recoger datos complejos y exactos. Son las más costosas, puesto que exigen la formación y el desplazamiento de encuestadores profesionales. La estructura física y el orden de las preguntas pueden establecerse para optimizar el tiempo de administración. Los estudios con encuestas personales suelen conseguir mayores tasas de respuesta y están sometidos a menos sesgos en las respuestas. Con este tipo de encuesta, la probabilidad de que el encuestador averigüe si el participante es un caso (en un estudio de casos y controles) o si está sometido a la exposición de interés (en un estudio de cohortes) es mayor. Por lo tanto, deben tomarse precauciones para que el encuestador mantenga la objetividad, enseñándole a evitar preguntas y lenguajes corporales que puedan provocar respuestas sesgadas.

Cada vez es más frecuente el uso de un *diseño híbrido del estudio* para evaluar situaciones complejas de exposición, que consiste en una encuesta personal o telefónica para sondear y aclarar las dudas de los participantes, seguida por un cuestionario enviado por correo para recoger datos relacionados con el estilo de vida, como tabaquismo y dieta.

Figura 28.2 • Relación entre validez y fiabilidad.



Fuente: Babbie 1992.

Confidencialidad y otras cuestiones relacionadas con los participantes del estudio

Puesto que la finalidad de un cuestionario es obtener datos sobre las personas, su diseño debe respetar las normas establecidas para un tratamiento ético de los seres humanos. Estas directrices se aplican en la misma medida a los datos obtenidos a través de un cuestionario que a las muestras biológicas, como sangre y orina, o a las pruebas genéticas. En Estados Unidos y en muchos otros países, no puede realizarse ningún estudio en seres humanos con fondos públicos sin que primero el correspondiente Comité de Revisión Institucional haya aprobado el lenguaje y el contenido del cuestionario. Esta aprobación tiene como finalidad garantizar que las preguntas se limiten a los fines legítimos del estudio y que no se viole el derecho de los participantes del estudio a responder voluntariamente a las preguntas. Los participantes deben recibir la garantía de que su participación en el estudio será totalmente voluntaria y que su negativa a responder a las preguntas o incluso a participar en el estudio no conllevará ninguna sanción ni modificará su relación con la empresa o el médico.

Los participantes deben también recibir garantías de que el investigador protegerá la confidencialidad de la información que faciliten, adoptando las medidas necesarias para mantener la seguridad física y la inviolabilidad de los datos. Para ello, muchas veces se requiere la separación física de la información referente a la identidad de los participantes de los ficheros informáticos de datos. Una práctica habitual es advertir a los participantes del estudio que sus respuestas al cuestionario sólo se utilizarán en informes estadísticos conjuntamente con las respuestas de otros participantes y que no serán reveladas a la empresa, al médico u a otras partes.

Aspectos del diseño del cuestionario relacionados con la medición

Uno de los principales fines de un cuestionario es obtener datos sobre algún aspecto o atributo de una persona, ya sea en forma cualitativa o cuantitativa. Algunos atributos son tan sencillos como el peso, la altura o la edad, mientras que otros pueden ser mucho más complejos, como la respuesta al estrés de una persona. Las respuestas cualitativas, como el sexo, suelen convertirse en variables numéricas. Todas estas medidas pueden caracterizarse en términos de validez y fiabilidad. La validez es el grado en que una cifra obtenida de un cuestionario se aproxima a su valor real, que posiblemente se desconoce. La fiabilidad es la probabilidad de obtener los mismos resultados al repetir determinada medición,

con independencia de que dicho resultado se aproxime o no al valor "real". En la Figura 28.2 se representa la relación que existe entre estos dos conceptos. Como puede observarse, una medición puede ser válida pero no fiable, fiable pero no válida, o válida y fiable.

A lo largo de los años, los investigadores han diseñado numerosos cuestionarios para responder a preguntas de interés general. Como ejemplo, podemos citar el Test de Aptitud Escolar, que mide el potencial de un alumno para conseguir futuros logros académicos o el Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI), que mide determinadas características psicosociales. En el capítulo sobre psicometría, se describen otros indicadores psicológicos. Existen también escalas fisiológicas como el cuestionario sobre la función pulmonar del British Medical Research Council (BMRC). Estos instrumentos ofrecen una serie de ventajas importantes. La principal de ellas es que ya se han desarrollado y probado en numerosas poblaciones y se conoce su fiabilidad y validez. Antes de diseñar un nuevo cuestionario, siempre es recomendable utilizar estas escalas si encajan en el objetivo del estudio. No sólo ahorran el esfuerzo de "reinventar la rueda", sino que aumentan la probabilidad de que los resultados del estudio sean aceptados como válidos por la comunidad científica. Asimismo, y siempre que se utilicen correctamente, aumentan la validez de las comparaciones entre los resultados de diferentes estudios.

Las anteriores escalas son ejemplos de dos importantes tipos de medidas que suelen utilizarse en los cuestionarios para cuantificar conceptos que posiblemente no pueden medirse con la objetividad total con que se mide la altura o el peso, o que requieren muchas preguntas para describir con detalle una pauta de conducta específica. En términos más generales, los índices y las escalas son dos herramientas para convertir los datos en una cifra que resuma las respuestas a un conjunto de preguntas. Ya se han ofrecido antes ejemplos de índices fisiológicos y psicológicos y también se utilizan con frecuencia para medir conocimientos, actitudes y conductas. En pocas palabras, un *índice* corresponde generalmente a una puntuación que se obtiene mediante el recuento del número de respuestas a un conjunto de preguntas relacionadas que se aplican a un participante del estudio. Por ejemplo, si un cuestionario incluye una lista de enfermedades, un índice de la historia de la enfermedad podría ser el número total de enfermedades que ha padecido el encuestado. Una *escala* es una medida compuesta que se basa en la intensidad con la que un participante responde a una o más

preguntas relacionadas. Por ejemplo, la escala Likert, que suele utilizarse en los estudios sociológicos, se construye típicamente con frases con las que uno puede asentir claramente, asentir débilmente, abstenerse de opinar, disentir débilmente o disentir claramente, de manera que la respuesta se puntúa del 1 al 5. Las escalas e índices pueden sumarse o combinarse de alguna otra manera para ofrecer una imagen bastante compleja de las características físicas, psicológicas, sociales o de la conducta del participante.

La validez merece una consideración especial porque es un reflejo de la "verdad". Los tres tipos principales de validez son la validez de la expresión, del contenido y del criterio. La *validez de la expresión* es una cualidad subjetiva de un indicador que asegura que la pregunta se formula de una manera clara y sin ambigüedades. La *validez del contenido* asegura que las preguntas sirven para medir la dimensión de la respuesta que interesa al investigador. La *validez del criterio* (o predictiva) se deriva de una evaluación objetiva del grado de aproximación de la medición obtenida mediante un cuestionario y una magnitud medida por otros medios; por ejemplo, el grado en que la medición de la ingesta de Vitamina A que se obtiene mediante un cuestionario se corresponde con el consumo real de vitamina A basado en el consumo de alimentos según los registros dietéticos.

Contenido, calidad y longitud del cuestionario

Redacción. La redacción de las preguntas es tanto un arte como una destreza profesional, razón por la cual sólo pueden darse unas directrices muy generales. En general, las preguntas deben redactarse de forma que:

1. Provoquen la respuesta del participante.
2. Se basen en los conocimientos que poseen los propios participantes.
3. Tengan presente las limitaciones y el marco personal de referencia de los participantes, de manera que éstos comprendan fácilmente el significado y la finalidad de las preguntas.
4. Provoquen una respuesta basada en los propios conocimientos de los participantes, sin que éstos tengan que realizar suposiciones, excepto, quizá, en el caso de las preguntas sobre actitudes y opiniones.

Secuencia y estructura de las preguntas. Tanto el orden como la presentación de las preguntas puede influir en la calidad de la información recogida. Un cuestionario típico, ya sea autoadministrado o leído por un encuestador, contiene un prólogo en el que se presenta el estudio y se explica su objetivo al encuestado, se facilita la información adicional que necesita el encuestado y se le intenta motivar para que responda a las preguntas. La mayoría de los cuestionarios contienen una sección especial para recoger información demográfica, como edad, sexo, raza y otras variables sobre los antecedentes del participante, incluidas las posibles variables de confusión. El principal objeto de la recogida de datos, como la naturaleza del lugar de trabajo y la exposición a sustancias específicas, suele ocupar una sección diferente del cuestionario, normalmente precedida por un prólogo para recordar al participante aspectos específicos del puesto de trabajo o del lugar de trabajo y crear un contexto adecuado que permita formular preguntas más detalladas. Las preguntas destinadas a establecer cronologías a lo largo de toda una vida profesional deben organizarse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de omisiones cronológicas. Al final del cuestionario, es habitual agradecer al encuestado su participación.

Tipos de preguntas. La persona que diseña el cuestionario debe decidir si utilizará preguntas abiertas, a las que el participante contesta con sus propias palabras, o preguntas cerradas que requieren una respuesta definida o la elección entre un reducido número de posibles respuestas. Las preguntas cerradas ofrecen la

ventaja de que, al presentar las posibles alternativas al encuestado, evitan respuestas improvisadas y reducen al mínimo las largas divagaciones que pueden ser imposibles de interpretar. Sin embargo, requieren que el diseñador del cuestionario prevea de antemano todas las posibles respuestas para evitar la pérdida de información, especialmente cuando se trata de situaciones imprevistas que ocurren en muchos lugares de trabajo. Asimismo, requieren una correcta planificación de las pruebas piloto. El investigador debe también decidir si se permite una categoría de respuesta "no sabe" y en qué medida.

Longitud. La longitud del cuestionario debe ser tal que consiga un equilibrio entre el deseo de obtener la información más detallada posible para lograr los objetivos del estudio y el peligro de que, si el cuestionario es demasiado largo, en algún momento los encuestados pierdan interés, dejen de responder o respondan de mala gana, con inexactitud y sin pensar la respuesta para acabar cuanto antes. Por otra parte, un cuestionario muy corto pueda obtener una elevada tasa de respuesta, pero sin lograr los objetivos del estudio. Puesto que la motivación de los encuestados depende con frecuencia de su interés personal en el resultado del estudio, como la mejora de las condiciones de trabajo, su tolerancia ante un cuestionario largo variará ampliamente, sobre todo si algunos participantes (como los trabajadores de una determinada fábrica) están más interesados que otros (como las personas contactadas mediante marcación telefónica aleatoria). Este equilibrio puede lograrse con pruebas piloto y experiencia. Los cuestionarios administrados por un encuestador deben registrar la hora de comienzo y fin de la encuesta, para así poder calcular su duración. Esta información es útil para evaluar el nivel de calidad de los datos.

Lenguaje. Es esencial utilizar el lenguaje de la población encuestada para que todo el mundo comprenda las preguntas. Es posible que el diseñador de la encuesta tenga primero que familiarizarse con la lengua vernácula local, que puede variar dentro de un mismo país. Incluso en países con el mismo idioma oficial, como Gran Bretaña o Estados Unidos o países de América Latina de habla hispana, las variaciones en las lenguas locales pueden dificultar la interpretación. Por ejemplo, en Estados Unidos, la palabra "té" significa simplemente una bebida, mientras que en Gran Bretaña, puede significar "una taza de té", "una merienda cena", o "la principal comida de la tarde", dependiendo de la localidad y el contexto. Es especialmente importante evitar la jerga científica, excepto si cabe esperar que los participantes del estudio posean conocimientos técnicos específicos.

Claridad y preguntas manipuladoras. Aunque las preguntas cortas suelen ser más claras, existen excepciones, especialmente cuando se trata de un tema complejo que necesita una introducción. No obstante, las preguntas cortas aclaran las ideas y reducen al mínimo las palabras innecesarias. Asimismo, reducen la posibilidad de sobrecargar al encuestado con demasiada información que tiene que digerir. Si la finalidad del estudio es obtener información objetiva sobre la situación laboral de los encuestados, es importante que las preguntas se redacten de una forma neutral y que se eviten las preguntas "manipuladoras" que pueden favorecer una determinada respuesta, como "¿Está de acuerdo en que las condiciones de su lugar de trabajo son nocivas para la salud?"

Formato del cuestionario. El formato de un cuestionario puede influir en el coste y la eficiencia de un estudio, más en el caso de los cuestionarios autoadministrados que en los cuestionarios cumplimentados por encuestadores. Si un cuestionario autoadministrado es complejo o difícil de leer, es posible que el encuestado lo rechace o lo rellene sin prestarle demasiada atención. Incluso los cuestionarios diseñados para ser leídos en voz alta por los encuestadores tienen que imprimirse con un tipo de letra

clara y fácil de leer y los saltos entre preguntas deben indicarse claramente para que no se interrumpa el flujo de preguntas y se reduzcan al mínimo los cambios de página y el tiempo necesario para localizar la siguiente pregunta.

Problemas de validez

Sesgo

El principal enemigo en la recogida de datos objetivos es el sesgo, que se produce como resultado de diferencias sistemáticas e imprevistas entre diferentes grupos de personas: casos y controles en un estudio de casos y controles y expuestos y no expuestos en un estudio de cohortes. El *sesgo de información* se produce cuando dos grupos de participantes interpretan o responden de manera diferente a la misma pregunta. Esto ocurre, por ejemplo, cuando las preguntas requieren conocimientos técnicos especiales de un lugar de trabajo o de las exposiciones en el mismo, que poseerán los trabajadores expuestos pero no necesariamente la población general de la que se obtienen los controles.

La participación de familiares próximos en lugar de los trabajadores enfermos o fallecidos puede introducir un sesgo, ya que probablemente los familiares recordarán la información de una manera diferente y con menos exactitud que los propios trabajadores. La introducción de este tipo de sesgo es especialmente probable en estudios en los que se realizan algunas encuestas directamente a los participantes del estudio, mientras que otras se realizan a los familiares o compañeros de los participantes del estudio. En cualquiera de estas situaciones, debe reducirse cualquier efecto que pueda tener el hecho de que el encuestador conozca la enfermedad o la situación de exposición del trabajador encuestado. No siempre se puede mantener la "ceguera" de los encuestadores y por ello es importante que, durante la formación de los encuestadores, se insista en la necesidad de mantener la objetividad y evitar preguntas sesgadas o un lenguaje corporal inconsciente. Asimismo, debe vigilarse la actuación de los encuestadores durante todo el estudio.

El *sesgo de memoria* se produce cuando los casos y controles "recuerdan" de manera diferente las exposiciones o las situaciones en el trabajo. Es posible que los casos hospitalizados como consecuencia de una enfermedad de posible origen profesional recuerden su historia médica o sus exposiciones profesionales con más detalle que las personas contactadas al azar por teléfono. Un sesgo cada vez más frecuente es el llamado *sesgo por conveniencia social* que describe la tendencia de las personas a subestimar, ya sea de manera consciente o no, sus "malos hábitos" como el tabaquismo o el consumo de alimentos con alto contenido en grasas y colesterol, y a sobrestimar los "buenos hábitos" como el ejercicio.

El *sesgo de respuesta* se produce cuando la probabilidad de que un grupo de participantes del estudio, como los trabajadores sometidos a una determinada exposición profesional, cumplimenten los cuestionarios o participe de alguna otra manera en el estudio es mayor que en las personas no expuestas. Este tipo de situación puede producir una estimación sesgada de la asociación entre exposición y enfermedad. El sesgo de respuesta puede sospecharse cuando las tasas de respuesta o el tiempo que se tarda en rellenar un cuestionario o responder a una encuesta difieren considerablemente entre los grupos (p. ej., casos y controles, expuestos y no expuestos). El sesgo de respuesta varía dependiendo de la modalidad de administración del cuestionario. Los cuestionarios que se envían por correo suelen ser devueltos por aquellos que están personalmente interesados en los resultados del estudio y tienen más probabilidades de ser ignorados o rechazados por personas seleccionadas al azar de la población general. Muchos investigadores que utilizan encuestas por correo incorporan un mecanismo de seguimiento para

maximizar las tasas de respuesta, que puede consistir en segundos y terceros recordatorios por correo, así como contactos telefónicos posteriores con las personas que no han respondido a la encuesta.

En las encuestas telefónicas, entre ellas las que seleccionan los controles mediante marcación digital aleatoria, suele existir un conjunto de reglas o un protocolo que define el número de intentos que deben realizarse para contactar con los encuestados potenciales, a qué hora del día deben realizarse las llamadas y si éstas deben realizarse por la noche o durante los fines de semana. Cuando se realizan estudios basados en hospitales, suele registrarse el número de pacientes que rechazan la invitación a participar en el estudio, así como los motivos de dicho rechazo. En todos estos casos, se registran distintas medidas de las *tasas de respuesta* para evaluar el nivel de cobertura de la población diana.

El *sesgo de selección* se produce cuando la probabilidad de que un grupo de participantes responda a la encuesta o participe de alguna otra manera en el estudio es mayor, con el posible resultado de una estimación sesgada de la relación entre exposición y enfermedad. Para evaluar si se ha producido un sesgo de selección y la subestimación o sobrestimación de la exposición, pueden compararse los datos demográficos, como el nivel de educación, de los que responden y los que no responden al cuestionario. Por ejemplo, si los participantes con menor nivel de educación tienen menores tasas de respuesta que los participantes con mayor nivel de educación, y si se sabe que una determinada profesión o el hábito del tabaquismo es más frecuente en los participantes con menor nivel de educación, es probable que se produzca un sesgo de selección que subestime la exposición en esa profesión o categoría de tabaquismo.

La *confusión* es un importante tipo de sesgo de selección que se produce cuando la selección de los encuestados (casos y controles en un estudio de casos y controles, o expuestos y no expuestos en un estudio de cohortes) depende en cierta medida de una tercera variable, algunas veces desconocida para el investigador. Si no se identifica ni controla esta variable, puede producir una subestimación o sobrestimación imprevisible de los riesgos de enfermedad asociados a las exposiciones profesionales. La confusión suele controlarse manipulando el propio diseño del estudio (p. ej., mediante el emparejamiento de casos y controles dependiendo de la edad o de otras variables) o en la etapa del análisis. En otros artículos de este capítulo se describen con detalle estas técnicas.

Documentación

En cualquier estudio de investigación, todos los procedimientos del estudio deben documentarse con detalle, de manera que los miembros del personal, incluidos los encuestadores, supervisores e investigadores, sepan claramente cuáles son sus respectivas obligaciones. En la mayoría de los estudios basados en cuestionarios, se prepara un *manual de codificación* en el que se describe pregunta por pregunta todo lo que el encuestador tiene que conocer más allá de la redacción literal de las preguntas, incluyendo instrucciones para la codificación de las respuestas categóricas. Este manual puede incluir también instrucciones explícitas para sondear al encuestado, indicando en qué preguntas se permite el sondeo y en qué preguntas no se permite. En muchos estudios, los encuestadores obtienen respuestas nuevas e imprevistas que deben registrar en el manual de codificación. Los encuestadores deben ser informados puntualmente de cualquier adición, cambio o nuevas instrucciones.

Planificación, pruebas piloto y revisión

Como puede observarse en la Figura 28.1, el diseño de un cuestionario exige una cuidadosa *planificación*. Todos los cuestionarios tienen que ser sometidos a pruebas piloto en distintas etapas para

tener la seguridad de que las preguntas “funcionan”, es decir, que se comprenden y producen respuestas de la calidad deseada. Es conveniente poner a prueba las nuevas preguntas en grupos de voluntarios y seguidamente interrogarles para comprobar que se comprenden bien y para conocer los tipos de problemas o ambigüedades que plantean. Estos resultados pueden utilizarse para *revisar el cuestionario*, repitiendo el procedimiento todas las veces que sea necesario. Este grupo de voluntarios se denomina a veces “grupo de enfoque”.

Todas las investigaciones epidemiológicas requieren *pruebas piloto*, no sólo de los cuestionarios, sino también de los procedimientos del estudio. Un cuestionario correctamente diseñado logra su finalidad sólo si puede administrarse eficientemente a los participantes del estudio y esto se puede conseguir realizando pruebas piloto e introduciendo los ajustes necesarios.

Formación y supervisión de los encuestadores

En los estudios que se realizan mediante encuestas telefónicas o personales, el encuestador desempeña una función crítica. Esta persona es responsable, no sólo de formular las preguntas a los participantes del estudio y anotar sus respuestas, sino también de interpretar dichas respuestas. Incluso aunque la encuesta tenga una estructura muy rígida, los encuestados pueden solicitar aclaraciones de preguntas o dar respuestas que no encajen en ninguna de las categorías de respuesta contempladas. En dichos casos, el trabajo del encuestador consiste en interpretar la pregunta o la respuesta considerando los fines del investigador. Para hacer este trabajo de una manera eficaz y coherente, necesita una formación adecuada y la supervisión de un investigador o director con experiencia. Cuando en un estudio participa más de un encuestador, la formación de los encuestadores es especialmente importante para asegurar la uniformidad en la formulación de las preguntas y la interpretación de las respuestas. En muchos proyectos de investigación, esta uniformidad se consigue mediante programas de formación en grupo que se repiten periódicamente (p. ej., todos los años) para mantener al día las destrezas de los encuestadores. Los seminarios de formación suelen abordar con detalle los siguientes temas:

- Introducción general al estudio.
- Aspectos relacionados con el consentimiento informado y la confidencialidad.
- Manera de presentar la encuesta y de interactuar con los encuestados.
- Significado pretendido de cada pregunta.
- Instrucciones para el sondeo, es decir, ofrecer al encuestado la oportunidad de aclarar o detallar las respuestas.
- Descripción de los problemas típicos que se plantean durante las encuestas.

La supervisión de un estudio exige con frecuencia observar la actuación de los encuestadores, pudiéndose grabar las encuestas para su análisis posterior. Una práctica habitual es que el supervisor revise personalmente todos los cuestionarios antes de aprobarlos y remitirlos al personal encargado de la entrada de datos. El supervisor establece y vigila la aplicación de las normas de conducta de los encuestadores y, en algunos estudios, repite las encuestas a una serie de participantes como control de la fiabilidad.

Recogida de datos

La distribución de los cuestionarios a los participantes del estudio y su posterior recogida para el análisis de los datos se realiza utilizando una de las tres modalidades descritas antes: por correo, por teléfono y en persona. Algunos investigadores organizan e incluso realizan ellos mismos esta función en sus respectivas instituciones.

Aunque el hecho de que un investigador se familiarice de primera mano con la dinámica de las encuestas tiene un mérito considerable, es más eficaz con relación al coste y preferible para la calidad de los datos que esta labor sea realizada por encuestadores profesionales bajo la supervisión del equipo de investigación.

Algunos investigadores contratan a empresas especializadas en encuestas. Estas empresas prestan una serie de servicios que incluyen una o más de las siguientes actividades: distribución y recogida de cuestionarios, encuestas telefónicas o personales, obtención de muestras biológicas como sangre u orina, procesamiento de los datos, análisis estadístico y redacción del informe. Con independencia del nivel de apoyo que reciban, los contratistas suelen ser responsables de facilitar información sobre las tasas de respuesta y la calidad de los datos. No obstante, el investigador es siempre el último responsable de la integridad científica de su estudio.

Fiabilidad y repetición de encuestas

La calidad de los datos puede evaluarse por segunda vez volviendo a entrevistar a una muestra de los participantes iniciales del estudio. De esta forma se puede determinar la fiabilidad de las primeras encuestas y estimar la repetibilidad de las respuestas. No es necesario volver a administrar todo el cuestionario; normalmente es suficiente con un subconjunto de las preguntas. Las pruebas estadísticas pueden utilizarse para evaluar la fiabilidad del conjunto de preguntas formuladas a los mismos participantes en momentos diferentes, así como para evaluar la fiabilidad de las respuestas dadas por diferentes participantes e incluso por los encuestados por diferentes encuestadores (es decir, evaluaciones del mismo y de distintos encuestadores).

Tecnología para el procesamiento de los cuestionarios

Los avances en la tecnología informática han creado muchas formas diferentes de introducir en un ordenador los datos de los cuestionarios y ponerlos a disposición del investigador para su análisis. Existen tres formas fundamentalmente diferentes para la entrada de los datos: en tiempo real (es decir, a medida que el paciente responde a la encuesta), métodos tradicionales de entrada a través del teclado y métodos de entrada óptica de los datos.

Entrada de datos asistida por ordenador

Muchos investigadores utilizan hoy en día los ordenadores para recoger las respuestas a preguntas formuladas mediante encuestas personales o telefónicas. Los investigadores suelen utilizar ordenadores personales programados para presentar las preguntas secuencialmente y que permiten al encuestador introducir la respuesta en el mismo momento. Las empresas de encuestas telefónicas han desarrollado sistemas análogos llamados sistemas de encuesta telefónica asistida por ordenador (CATI). Estos métodos ofrecen dos importantes ventajas frente a los cuestionarios en papel tradicionales. En primer lugar, las respuestas se pueden verificar al instante frente a la serie de respuestas admitidas y comprobar su coherencia con las respuestas anteriores, de manera que cualquier discrepancia podrá llamar inmediatamente la atención tanto del encuestador como del encuestado. De esta forma, se reduce en gran medida la tasa de errores. En segundo lugar, pueden programarse los saltos entre preguntas para reducir al mínimo el tiempo de administración del cuestionario.

El método más común para informatizar los datos sigue siendo la *entrada a través del teclado* realizada por un operador cualificado. En el caso de estudios muy grandes, los cuestionarios suelen enviarse a una empresa subcontratada que está especializada en la entrada de datos. Muchas de estas empresas

utilizan equipos especializados que permiten que un operador introduzca a través del teclado los datos del cuestionario (un procedimiento llamado a veces *perforar por teclado* por razones históricas) y que un segundo operador vuelva a teclear los mismo datos, un proceso llamado *verificación del teclado*. Los datos introducidos por el segundo operador se comparan con los del primero, para verificar que se han introducido correctamente. Los procedimientos de aseguramiento de la calidad pueden programarse para comprobar que todas las respuestas están dentro del rango permitido y que son coherentes con otras respuestas. Los ficheros de datos resultantes pueden entregarse al investigador en disco, cinta o a través de medios electrónicos como módem o redes informáticas.

En el caso de estudios más pequeños, existen en el mercado multitud de programas para ordenadores personales con funciones de entrada de datos que emulan a los sistemas más especializados. Entre estos programas figuran bases de datos como dBase, Foxpro y Microsoft Access y hojas de cálculo como Microsoft Excel y Lotus 1-2-3. Asimismo, muchos paquetes informáticos incluyen funciones de entrada de datos cuya principal finalidad es el análisis estadístico de los datos, como SPSS, BMDP y EPI INFO.

Los sistemas ópticos se utilizan con frecuencia para introducir los datos de cuestionarios especiales. Los *lectores de marcas ópticas* o los sensores ópticos se utilizan para leer las respuestas a cuestionarios que están especialmente diseñados para que los participantes introduzcan los datos marcando pequeños rectángulos o círculos (llamados "códigos de burbuja"). Este tipo de cuestionarios son más eficientes cuando cada persona rellena su propio cuestionario. Los equipos más sofisticados y costosos pueden leer caracteres escritos a mano, pero en la actualidad no existe una técnica eficiente para la entrada de datos en estudios a gran escala.

Archivo de cuestionarios y manuales de codificación

Al ser la información un recurso de gran valor y estar sometida a la interpretación y a otras influencias, los investigadores reciben algunas veces la petición de comparar sus datos con los de otros investigadores. Esta petición puede estar motivada por distintas razones, desde el sincero interés de difundir un informe hasta la existencia de dudas sobre la validez del análisis y la interpretación de los datos.

Para hacer frente a las sospechas o sugerencias de falsificación o manipulación de los datos, es muy importante que el investigador conserve los registros originales en los que se basan los datos publicados para que puedan ser auditados. Además de los cuestionarios originales y/o los ficheros informatizados de los datos en bruto, el investigador debe conservar el manual de codificación utilizado en el estudio y los registros de todas las modificaciones de los datos que se hayan realizado durante la codificación, informatización y análisis de los datos, para que puedan ser revisados. Por ejemplo, si se ha modificado el valor de un dato porque aparecía inicialmente como un valor muy alejado, dicha modificación y los motivos de la misma deben hacerse constar en el registro para una posible auditoría futura de los datos. Este tipo de información es también importante para la elaboración de informes, ya que ayuda a recordar cómo se han procesado los datos en los que se basan los resultados presentados.

Por todas estas razones, una vez finalizado el estudio, el investigador tiene la obligación de asegurar que todos los datos básicos se conserven correctamente archivados durante un período de tiempo razonable y que puedan ser recuperados si alguien los solicita en el futuro.

AMIANTO: PERSPECTIVA HISTORICA

Lawrence Garfinkel

Existen una serie de ejemplos de peligros en el lugar de trabajo que se citan con frecuencia para ilustrar, no sólo los posibles efectos nocivos para la salud asociados a exposiciones en el lugar de trabajo, sino también para explicar cómo un enfoque sistemático del estudio de las poblaciones de trabajadores puede demostrar importantes relaciones entre exposición y enfermedad. Uno de estos ejemplos es el del amianto. En un artículo de Lawrence Garfinkel se recuerda la sencilla elegancia con la que el Dr. Irving J. Selikoff demostró el mayor riesgo de cáncer en los trabajadores del amianto. Dicho artículo se ha reproducido aquí tan solo con unas ligeras modificaciones y con la autorización del CA-A Cancer Journal for Clinicians (Garfinkel 1984). Las tablas proceden del artículo original del Dr. Selikoff y sus colaboradores (1964).

La exposición al amianto se ha convertido en un problema de salud pública de magnitud considerable, con ramificaciones que se extienden más allá del campo inmediato de los profesionales sanitarios para caer dentro de las competencias de legisladores, jueces, abogados, educadores y otros cargos públicos. Como resultado, las enfermedades relacionadas con el amianto han atraído el creciente interés de los médicos y de las autoridades sanitarias, así como de los consumidores y la opinión pública en general.

Antecedentes históricos

El amianto es un mineral muy útil al que se han dado distintos usos a lo largo de los siglos. Los estudios arqueológicos realizados en Finlandia han encontrado restos de fibras de amianto en loza del año 2500 a.C. En el siglo V a.C., se utilizaba para fabricar mechas de lámparas. Herodoto ya hablaba del uso de prendas de vestir fabricadas con amianto para la incineración de cadáveres alrededor del 456 a.C. El amianto se utilizó en las armaduras del siglo XV y en la fabricación de prendas de vestir, guantes, calzado y bolsos en Rusia hacia 1720. Aunque no se sabe cuándo se desarrolló el arte de tejer el amianto, ya desde antiguo combinaba el lino. La producción comercial de amianto se inició en Italia en torno a 1850 para la fabricación de papel y prendas de vestir.

La explotación de las minas de amianto en Canadá y Sudáfrica alrededor de 1880 redujo los costes y estimuló la fabricación de los productos de amianto. Poco después se inició la explotación minera y la producción de amianto en Estados Unidos, Italia y Rusia. En Estados Unidos, la utilización del amianto como aislante de tuberías aumentó su producción y fue seguida al poco tiempo por otros usos distintos, como guarniciones de freno, tuberías de cemento, prendas protectoras, etc.

La producción en Estados Unidos aumentó de unas 6.000 toneladas en 1900 a unas 650.000 toneladas en 1975, aunque en 1982 la producción se redujo a unas 300.000 toneladas y en 1994, a 33.000 toneladas.

Parece ser que Plinio El Joven (61-113 a.C.) ya se refirió a la enfermedad de los esclavos que trabajaban con el amianto. En el siglo XVI aparecen referencias a la enfermedad profesional asociada con la minas de amianto, pero hasta 1906 no aparece la primera referencia a la fibrosis pulmonar de los trabajadores del amianto en Inglaterra. Poco después se empezó a hablar de la mayor tasa de mortalidad de los trabajadores que participaban en las aplicaciones de la fabricación del amianto en Francia e Italia, pero la enfermedad inducida por el amianto no se reconoció hasta 1924 en Inglaterra. En 1930, Wood y Gloyne habían declarado 37 casos de fibrosis pulmonar.

La primera referencia al carcinoma de pulmón en un paciente con "silicosis inducida por el amianto" apareció en 1935. Le siguieron varios informes sobre otros casos. En 1947, 1949 y

Tabla 28.16 • Hombre-años de experiencia de 632 trabajadores del amianto expuestos a polvo de amianto durante 20 o más años.

| Edad | Periodo de tiempo | | | |
|-------|-------------------|---------|---------|---------|
| | 1943-47 | 1948-52 | 1953-57 | 1958-62 |
| 35-39 | 85,0 | 185,0 | 7,0 | 11,0 |
| 40-44 | 230,5 | 486,5 | 291,5 | 70,0 |
| 45-49 | 339,5 | 324,0 | 530,0 | 314,5 |
| 50-54 | 391,5 | 364,0 | 308,0 | 502,5 |
| 55-59 | 382,0 | 390,0 | 316,0 | 268,5 |
| 60-64 | 221,0 | 341,5 | 344,0 | 255,0 |
| 65-69 | 139,0 | 181,0 | 286,0 | 280,0 |
| 70-74 | 83,0 | 115,5 | 137,0 | 197,5 |
| 75-79 | 31,5 | 70,0 | 70,5 | 75,0 |
| 80-84 | 5,5 | 18,5 | 38,5 | 23,5 |
| 85+ | 3,5 | 2,0 | 8,0 | 13,5 |
| Total | 1.912,0 | 2.478,0 | 2.336,5 | 2.011,0 |

1951 se publicaron informes sobre el elevado porcentaje de cáncer de pulmón en pacientes que fallecían de amiantosis. En 1955, Richard Doll demostró en Inglaterra un mayor riesgo de cáncer de pulmón en personas que habían trabajado en una fábrica de amianto desde 1935 y un riesgo especialmente elevado en los que llevaban trabajando más de 20 años.

Observaciones clínicas

Con estos antecedentes, el Dr. Irving Selikoff inició sus observaciones clínicas de la enfermedad relacionada con el amianto. En aquel entonces, el Dr. Selikoff era un científico de gran prestigio. Entre los éxitos que ya había logrado, fue el primero en desarrollar y utilizar la isoniazida para el tratamiento de la tuberculosis, motivo por el cual recibió un Premio Lasker en 1952.

A principios del decenio de 1960, trabajaba en Paterson (Nueva Jersey) como médico especialista en enfermedades torácicas y había observado numerosos casos de cáncer de pulmón en los trabajadores de una fábrica de amianto de la zona. Decidió ampliar sus observaciones a dos locales del sindicato de trabajadores de aislamientos de amianto, cuyos miembros estaban también expuestos a las fibras de amianto. Se dio cuenta de que seguían existiendo muchas personas que no creían que el cáncer de pulmón estuviera relacionado con la exposición al amianto y de que sólo mediante un estudio exhaustivo de la población total expuesta podría convencerles. Existía la posibilidad de que la exposición a amianto en la población estuviera relacionada con otros tipos de cáncer, como mesotelioma pleural y peritoneal, como ya se había sugerido en otros estudios, y quizás también con cáncer en otros lugares. La mayoría de los estudios previos de los efectos del amianto en la salud se habían centrado en los trabajadores de las minas y fábricas de amianto. Era importante saber si la inhalación de amianto afectaba también a otros grupos expuestos al amianto.

El Dr. Selikoff había oído hablar de los logros del Dr. E. Cuyler Hammond, en aquel entonces Director de la Sección de Investigación Estadística de la American Cancer Society (ACS), y decidió pedirle su colaboración para el diseño y análisis del estudio. El Dr. Hammond había publicado años

antes el primer estudio prospectivo sobre el tabaquismo y la salud.

El Dr. Hammond se dio cuenta inmediatamente de la posible importancia de un estudio sobre los trabajadores del amianto. Aunque estaba muy ocupado en el análisis de los datos del nuevo estudio prospectivo de la ACS, el Estudio de la Prevención del Cáncer I (CPS I) que se había iniciado unos años antes, aceptó en seguida colaborar en su "tiempo libre". Sugirió que el análisis se limitara a los trabajadores que tuvieran como mínimo 20 años de experiencia laboral, por ser los que habrían estado sometidos al mayor nivel de exposición al amianto.

Tabla 28.17 • Número observado y esperado de fallecimientos en 632 trabajadores del amianto expuestos a polvo de amianto durante 20 o más años.

| Causa de muerte | Periodo de tiempo | | | | Total |
|---|-------------------|---------|---------|---------|-------|
| | 1943-47 | 1948-52 | 1953-57 | 1958-62 | |
| Total, todas las causas | | | | | |
| Observada (trabajadores del amianto) | 28,0 | 54,0 | 85,0 | 88,0 | 255,0 |
| Esperada (varones de raza blanca. EE.UU.) | 39,7 | 50,8 | 56,6 | 54,4 | 203,5 |
| Total cáncer, todos los sitios | | | | | |
| Observada (trabajadores del amianto) | 13,0 | 17,0 | 26,0 | 39,0 | 95,0 |
| Esperada (varones de raza blanca. EE.UU.) | 5,7 | 8,1 | 13,0 | 9,7 | 36,5 |
| Cáncer de pulmón y pleura | | | | | |
| Observada (trabajadores del amianto) | 6,0 | 8,0 | 13,0 | 18,0 | 45,0 |
| Esperada (varones de raza blanca. EE.UU.) | 0,8 | 1,4 | 2,0 | 2,4 | 6,6 |
| Cáncer de estómago, colon y recto | | | | | |
| Observada (trabajadores del amianto) | 4,0 | 4,0 | 7,0 | 14,0 | 29,0 |
| Esperada (varones de raza blanca. EE.UU.) | 2,0 | 2,5 | 2,6 | 2,3 | 9,4 |
| Otros cánceres | | | | | |
| Observada (trabajadores del amianto) | 3,0 | 5,0 | 6,0 | 7,0 | 21,0 |
| Esperada (varones de raza blanca. EE.UU.) | 2,9 | 4,2 | 8,4 | 5,0 | 20,5 |

El equipo se completó con Janet Kaffenburgh, una investigadora adjunta al Dr. Selikoff en el Mount Sinai Hospital, que ayudó al Dr. Hammond a preparar las listas de los trabajadores que participarían en el estudio, indicando sus edades y la fechas de empleo, y a obtener datos sobre las circunstancias de su muerte y las causas para que se abriera un expediente en la sede del sindicato. Esta información fue posteriormente transferida a fichas que el Dr. Hammond y Janet Kaffenburgh ordenaron en el cuarto de estar de la casa del primero.

El Dr. Jacob Churg, un patólogo del Barnert Memorial Hospital Center de Paterson, Nueva Jersey, fue el encargado de realizar la verificación patológica de las causas de muerte.

El diseño final fue un "estudio prospectivo realizado retrospectivamente". La naturaleza de los registros del sindicato permitió realizar un análisis de un estudio de largo alcance en un período de tiempo relativamente corto. Aunque sólo participaron 632 varones, representaban 8.737 hombre-años de exposición al riesgo (véase Tabla 28.16) y durante el período de 20 años de observación de 1943 a 1962 se produjeron 255 fallecimientos (véase la Tabla 28.17). Como puede observarse en la Tabla 28.17 el número observado de fallecidos superó en todos los casos al número esperado, demostrando la asociación entre la exposición a amianto en el lugar de trabajo y una mayor tasa de mortalidad por cáncer.

Importancia del trabajo

Este estudio constituyó un viraje decisivo en nuestro conocimiento sobre la enfermedad relacionada con el amianto y estableció la dirección de las futuras investigaciones. El artículo del Dr. Selikoff ha sido citado al menos 261 veces en las publicaciones científicas. Con el apoyo financiero de la ACS y el National Institutes of Health, el Dr. Selikoff, el Dr. Hammond y un equipo cada vez mayor de mineralogistas, médicos torácicos, radiólogos, patólogos, higienistas y epidemiólogos, siguieron estudiando distintas facetas de la enfermedad del amianto.

Un importante artículo publicado en 1968 describió el efecto sinérgico del tabaco en la exposición al amianto (Selikoff, Hammond y Churg 1968). Los estudios se ampliaron para incluir a los trabajadores de la producción del amianto, a personas expuestas indirectamente al amianto en sus trabajos (trabajadores de los astilleros, por ejemplo) y a personas con exposición al amianto en sus hogares.

En un análisis posterior que contó con la participación de Herbert Seidman, MBA, Vicepresidente Adjunto de Epidemiología y Estadística de la American Cancer Society, el grupo demostró que incluso la exposición de corta duración al amianto producía un riesgo significativamente mayor de cáncer que se mantenía incluso 30 años más tarde (Seidman, Selikoff y Hammond 1979). En este primer estudio de 632 trabajadores de aislamientos, sólo se produjeron tres casos de mesotelioma, pero las investigaciones posteriores demostraron que el 8 % de todas las muertes de los trabajadores del amianto se debían a mesotelioma pleural y peritoneal.

A medida que las investigaciones científicas del Dr. Selikoff se ampliaron, él y sus colaboradores realizaron importantes contribuciones para reducir la exposición al amianto, introduciendo innovaciones en las técnicas de higiene industrial, persuadiendo a los legisladores de la urgencia del problema del amianto, evaluando los problemas del pago de pensiones de discapacidad a trabajadores afectados por la enfermedad del amianto, e investigando la distribución general de las partículas de amianto en los abastecimientos de agua y en la aire ambiental.

El Dr. Selikoff consiguió también atraer la atención de la comunidad médica y científica al problema del amianto organizando conferencias sobre el tema y participando en numerosas reuniones científicas.

Muchas de sus charlas informativas sobre el problema de la enfermedad del amianto se dirigieron especialmente a abogados, jueces, presidentes de grandes empresas y directivos de entidades aseguradoras.

Referencias

Actas de la Conferencia sobre evaluación retrospectiva de las exposiciones profesionales en epidemiología, Lyon, 13-15 de abril de 1994. 1995. Lyon: IARC.

Ahlbom, A. 1984. Criteria of causal association in epidemiology. En *Health, Disease, and Causal Explanations in Medicine*, dirigido por L Nordenfelt y BIB Lindahl. Dordrecht: D Reidel.

American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH). 1991. *Exposure Assessment for Epidemiology and Hazard Control*, dirigido por SM Rappaport y TJ Smith. Chelsea, Michigan: Lewis.

Armstrong, BK, E White, R Saracci. 1992. *Principles of Exposure Measurement in Epidemiology*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Ashford, NA, CI Spadafor, DB Hattis, CC Caldart. 1990. *Monitoring the Worker for Exposure and Disease*. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

Axelsson, O. 1978. Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 4:85-89.

—. 1994. Some recent developments in occupational epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 20 (número especial):9-18.

Ayrton-Paris, JA. 1822. *Pharmacologia*.

Babbie, E. 1992. *The Practice of Social Research*. Belmont, California: Wadsworth.

Beauchamp, TL, RR Cook, WE Fayerweather, GK Raabe, WE Thar, SR Cowles, GH Spivey. 1991.

Ethical Guidelines for Epidemiologists. *J Clin Epidemiol* 44 Supl. 1:151S-169S.

Bell, B. 1876. Paraffin epithelioma of the scrotum. *Edinburgh Med J* 22:135.

Blondin, O, C Viau. 1992. Benzo(a)pyrene-blood protein adducts in wild woodchucks used as biological sentinels of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons contamination. *Arch Environ Contam Toxicol* 23:310-315.

Buck, C. 1975. Popper's philosophy for epidemiologists. *Int J Epidemiol* 4:159-168.

Case, RAM, ME Hosker. 1954. Tumour on the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Brit J Prevent Soc Med* 8:39-50.

Checkoway, H, NE Pearce, DJ Crawford-Brown. 1989. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. Nueva York: Oxford Univ. Press.

Clayson, DB. 1962. *Chemical Carcinogenesis*. Londres: JA Churchill.

Clayton, D. 1992. Teaching statistical methods in epidemiology. En *Epidemiology, What You Should Know and What You Could Do*, dirigido por J Olsen y D Trichopoulos. Oxford: Oxford Univ. Press.

Clayton, D, M Hills. 1993. *Statistical Models in Epidemiology*. Nueva York: Oxford Univ. Press.

Cornfield, J. 1954. Statistical relationships and proof in medicine. *Am Stat* 8:19-21.

Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS). 1991. *International*

Guidelines for Ethical Review of Epidemiologic Studies. Ginebra: CIOMS.

Czaja, R, J Blair. 1996. *Designing Surveys*. Thousand Oaks, California: Pine Forge Press.

Doll, R. 1952. The causes of death among gas-workers with special reference to cancer of the lung. *Brit J Ind Med* 9:180-185.

—. 1955. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit J Ind Med* 12:81-86.

Droz, PO, MM Wu. 1991. Biological monitoring strategies. En *Exposure Assessment for Epidemiology and Hazard Control*, dirigido por SM Rappaport y TJ Smith. Chelsea, Michigan: Lewis.

Gamble, J, R Spirtas. 1976. Job classification and utilization of complete work histories in occupational epidemiology. *J Med* 18:399-404.

Gardner, MJ, DG Altman. 1989. *Statistics With Confidence. Confidence Intervals and Statistical Guidelines*. Londres: BMJ Publishing House.

Garfinkel, L. 1984. Classics in oncology; E. Cuyler Hammond, ScD. *Ca-Cancer Journal for Clinicians*. 38(1): 23-27

Giere, RN. 1979. *Understanding Scientific Reasoning*. Nueva York: Holt Rinehart & Winston.

Glickman, LT. 1993. Natural exposure studies in pet animals: Sentinels for environmental carcinogens. *Vet Can Soc Newslett* 17:5-7.

Glickman, LT, LM Domanski, TG Maguire, RR Dubielzig, A Churg. 1983. Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos. *Environmental Research* 32:305-313.

- Gloyne, SR. 1935. Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis. *Tubercle* 17:5-10.
- . 1951. Pneumoconiosis: Histological survey of necropsy material in 1,205 cases. *Lancet* 1:810-814.
- Greenland, S. 1987. Quantitative methods in the review of epidemiological literature. *Epidemiol Rev* 9:1-30.
- . 1990. Randomization, statistics, and causal inference. *Epidemiology* 1:421-429.
- Harting, FH, W Hesse. 1879. Der Lungenkrebs, die bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. *Vierteiljahrsschr Gerichl Med Offentl Gesundheitswesen CAPS* 30:296-307.
- Hayes, RB, JW Raatgever, A de Bruyn, M Gerin. 1986. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *Int J Cancer* 37:487-492.
- Hayes, HM, RE Tarone, HW Casey, DL Huxsoll. 1990. Excess of seminomas observed in vietnam service US military working dogs. *J Natl Cancer Inst* 82:1042-1046.
- Hernberg, S. 1992. *Introduction to Occupational Epidemiology*. Chelsea, Michigan: Lewis.
- Hill, AB. 1965. The environment and disease: Association or causation? *Proc Royal Soc Med* 58:295-300.
- Hume, D. 1978. *A Treatise of Human Nature*. Oxford: Clarendon Press.
- Hungerford, LL, HL Trammel, JM Clark. 1995. The potential utility of animal poisoning data to identify human exposure to environmental toxins. *Vet Hum Toxicol* 37:158-162.
- Jeyaratnam, J. 1994. Transfer of hazardous industries. En *Occupational Cancer in Developing Countries*, dirigido por NE Pearce, E Matos, H Vainio, P Boffetta y M Kogevinas. Lyon: IARC.
- Karhausen, LR. 1995. The poverty of Popperian epidemiology. *Int J Epidemiol* 24:869-874.
- Kogevinas, M, P Boffetta, N Pearce. 1994. Occupational exposure to carcinogens in developing countries. En *Occupational Cancer in Developing Countries*, dirigido por NE Pearce, E Matos, H Vainio, P Boffetta, M Kogevinas. Lyon: IARC.
- LaDou, J. 1991. Deadly migration. *Tech Rev* 7:47-53.
- Laurell, AC, M Noriega, S Martinez, J Villegas. 1992. Participatory research on workers' health. *Soc Sci Med* 34:603-613.
- Lilienfeld, AM, DE Lilienfeld. 1979. A century of case-control studies: progress? *Chron Dis* 32:5-13.
- Loewenson, R, M Biocca. 1995. Participatory approaches in occupational health research. *Med Lavoro* 86:263-271.
- Lynch, KM, WA Smith. 1935. Pulmonary asbestosis. III Carcinoma of lung in asbestos-silicosis. *Am J Cancer* 24:56-64.
- Maclure, M. 1985. Popperian refutation in epidemiology. *Am J Epidemiol* 121:343-350.
- . 1988. Refutation in epidemiology: Why else not? En *Causal Inference*, dirigido por KJ Rothman. Chestnut Hill, Massachusetts: Epidemiology Resources.
- Martin, SW, AH Meek, P Willeberg. 1987. *Veterinary Epidemiology*. Des Moines: Iowa State Univ. Press.
- McMichael, AJ. 1994. Invited commentary "Molecular epidemiology": New pathway or new travelling companion? *Am J Epidemiol* 140:1-11.
- Merletti, F, P Comba. 1992. Occupational epidemiology. En *Teaching Epidemiology, What You Should Know and What You Could Do*, dirigido por J Olsen y D Trichopoulos. Oxford: Oxford Univ. Press.
- Miettinen, OS. 1985. *Theoretical Epidemiology. Principles of Occurrence Research in Medicine*. Nueva York: John Wiley & Sons.
- Newell, KW, AD Ross, RM Renner. 1984. Phenoxy and picolinic acid herbicides and small-intestinal adenocarcinoma in sheep. *Lancet* 2:1301-1305.
- Olsen, J, F Merletti, D Snashall, K Vuylsteek. 1991. *Searching for Causes of Work-Related Diseases. An Introduction to Epidemiology At the Work Site*. Oxford: Oxford Medical Publications, Oxford Univ. Press.
- Pearce, N. 1992. Methodological problems of time-related variables in occupational cohort studies. *Rev Epidemiol Med Soc Santé Publ* 40 Supl: 43-54.
- . 1996. Traditional epidemiology, modern epidemiology and public health. *Am J Public Health* 86(5): 678-683.
- Pearce, N, E Matos, H Vainio, P Boffetta, M Kogevinas. 1994. *Occupational cancer in developing countries*. IARC Scientific Publications, No. 129. Lyon: IARC.
- Pearce, N, S De Sanjose, P Boffetta, M Kogevinas, R Saracci, D Savitz. 1995. Limitations of biomarkers of exposure in cancer epidemiology. *Epidemiology* 6:190-194.
- Poole, C. 1987. Beyond the confidence interval. *Am J Public Health* 77:195-199.
- Pott, P. 1775. *Chirurgical Observations*. Londres: Hawes, Clarke & Collins.
- Ramazzini, B. 1705. *De Morbis Artificum Diatriva. Typis Antonii Capponi. Mutinae, MDCC*. Londres: Andrew Bell & Others.
- Rappaport, SM, H Kromhout, E Symanski. 1993. Variation of exposure between workers in homogeneous exposure groups. *Am Ind Hyg Assoc J* 54(11):654-662.
- Reif, JS, KS Lower, GK Ogilvie. 1995. Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma. *Am J Epidemiol* 141:3-17.
- Reynolds, PM, JS Reif, HS Ramsdell, JD Tessari. 1994. Canine exposure to herbicide-treated lawns and urinary excretion of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Canc Epidemiol Biomark and Prevention* 3:233-237.
- Robins, JM, D Blevins, G Ritter, M Wulfsohn. 1992. G-estimation of the effect of prophylaxis therapy for pneumocystis carinii pneumonia on the survival of Aids patients. *Epidemiology* 3:319-336.
- Rothman, KJ. 1986. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown & Co.
- Saracci, R. 1995. Epidemiology: Yesterday, today, tomorrow. En *Lectures and Current Topics in Epidemiology*. Florencia: Programa Europeo de Educación sobre Epidemiología.
- Schaffner, KF. 1993. *Discovery and Explanation in Biology and Medicine*. Chicago: Univ. of Chicago Press.
- Schlesselman, JJ. 1987. "Proof" of cause and effect in epidemiologic studies: Criteria for judgement. *Prevent Med* 16:195-210.
- Schulte, P. 1989. Interpretation and communication of the results of medical field investigations. *J Occup Med* 31:5889-5894.
- Schulte, PA, WL Boal, JM Friedland, JT Walker, LB Connally, LF Mazzuckelli, LJ Fine. 1993. Methodological issues in risk communications to workers. *Am J Ind Med* 23:3-9.
- Schwabe, CW. 1993. The current epidemiological revolution in veterinary medicine. Part II. *Prevent Vet Med* 18:3-16.
- Seidman, H, IJ Selikoff, EC Hammond. 1979. Short-term asbestos work exposure and long-term observation. *Ann NY Acad Sci* 330:61-89.
- Selikoff, IJ, EC Hammond, J Churg. 1968. Asbestos exposure, smoking and neoplasia. *JAMA* 204:106-112.
- . 1964. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 188, 22-26.
- Siemiatycki, J, L Richardson, M Gérin, M Goldberg, R Dewar, M Désy, S Campbell, S Wacholder. 1986. Associations between several sites of cancer and nine organic dusts: Results from an hypothesis-generating case-control study in Montreal, 1979-1983. *Am J Epidemiol* 123:235-249.
- Simonato, L. 1986. Occupational cancer risk in developing countries and priorities for epidemiological research. Presentado en el Simposio internacional sobre salud y medio ambiente en los países subdesarrollados, Haicco.
- Smith, TJ. 1987. Exposure assessment for occupational epidemiology. *Am J Ind Med* 12:249-268.
- Soskolne, CL. 1985. Epidemiological research, interest groups, and the review process. *J Publ Health Policy* 6(2):173-184.
- . 1989. Epidemiology: Questions of science, ethics, morality and law. *Am J Epidemiol* 129(1):1-18.
- . 1993. Introduction to misconduct in science and scientific duties. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 3 Supl. 1:245-251.
- Soskolne, CL, D Lilienfeld, B Black. 1994. Epidemiology in legal proceedings in the United States. En *The Identification and Control of Environmental and Occupational Diseases. Advances in Modern Environmental Toxicology: Part 1*, dirigido por MA Mellman y A Upton. Princeton: Princeton Scientific Publishing.
- Stellman, SD. 1987. Confounding. *Prevent Med* 16:165-182.
- Suarez-Almazor, ME, CL Soskolne, K Fung, GS Jhangri. 1992. Empirical assessment of the effect of different summary worklife exposure measures on the estimation of risk in case-referent studies of occupational cancer. *Scand J Work Environ Health* 18:233-241.
- Thrusfield, MV. 1986. *Veterinary Epidemiology*. Londres: Butterworth Heinemann.
- Trichopoulos, D. 1995. Accomplishments and prospects of epidemiology. En *Lectures and Current Topics in Epidemiology*. Florencia: Programa Europeo de Educación sobre Epidemiología.
- Van Damme, K, L Cateleyn, E Heseltine, A Huici, M Sorsa, N van Larebeke, P Vineis. 1995. Individual susceptibility and prevention of occupational diseases: scientific and ethical issues. *J Exp Med* 37:91-99.
- Vineis, P. 1991. Causality assessment in epidemiology. *Theor Med* 12:171-181.
- Vineis, P. 1992. Uses of biochemical and biological markers in occupational epidemiology. *Rev Epidemiol Med Soc Santé Publ* 40 Supl 1: 63-69.
- Vineis, P, T Martone. 1995. Genetic-environmental interactions and low-level exposure to carcinogens. *Epidemiology* 6:455-457.
- Vineis, P, L Simonato. 1991. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: A systematic approach. *Arch Environ Health* 46:6-15.
- Vineis, P, CL Soskolne. 1993. Cancer risk assessment and management: An ethical perspective. *J Occup Med* 35(9):902-908.
- Vineis, P, H Bartsch, N Caporaso, AM Harrington, FF Kadlubar, MT Landi, C Malaveille, PG Shields, P Skipper, G Talaska, SR Tannenbaum. 1994. Genetically based N-acetyltransferase metabolic polymorphism and low level environmental exposure to carcinogens. *Nature* 369:154-156.
- Vineis, P, K Cantor, C Gonzales, E Lynge, V Vallyathan. 1995. Occupational cancer in developed and developing countries. *Int J Cancer* 62:655-660.
- Von Volkman, R. 1874. Ueber Theer-und Russkrebs. *Klinische Wochenschrift* 11:218.
- Walker, AM, M Blettner. 1985. Comparing imperfect measures of exposure. *Am J Epidemiol* 121:783-790.

- Wang, JD. 1991. From conjectures and refutation to the documentation of occupational diseases in Taiwan. *Am J Ind Med* 20:557-565.
- . 1993. Use of epidemiologic methods in studying diseases caused by toxic chemicals. *J Natl Publ Health Assoc* 12:326-334.
- Wang, JD, WM Li, FC Hu, KH Fu. 1987. Occupational risk and the development of premalignant skin lesions among paraquat manufacturers. *Brit J Ind Med* 44:196-200.
- Weed, DL. 1986. On the logic of causal inference. *Am J Epidemiol* 123:965-979.
- . 1988. Causal criteria and popperian refutation. En *Causal Inference*, dirigido por KJ Rothman. Chestnut Hill, Massachusetts: Epidemiology Resources.
- Wood, WB, SR Gloyne. 1930. Pulmonary asbestosis. *Lancet* 1:445-448.
- Wyers, H. 1949. Asbestosis. *Postgrad Med J* 25:631-638.
- Otras lecturas recomendadas**
- Ahlbom, A, S Norell. 1984. *Introduction to Modern Epidemiology*. Chestnut Hill, Massachusetts: Epidemiology Resources.
- Armitage, P. 1971. *Statistical Methods in Medical Research*. Londres: Blackwell.
- Beauchamp, TL. 1991. Ethical guidelines for epidemiologists. *J Clin Epidemiol* 44 Supl 1:151-169.
- Beaglehole, R, R Bonita, T Kjellstrom. 1993. *Basic Epidemiology*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Bouyer, J, D Hémon, S Cordier, F Derriennic, I Stucker, B Stengel, J Clavel. 1993. *Epidemiologie. Principes et méthodes quantitatives*. París: Editions INSERM.
- Breslow, NE, NE Day. 1980. *Statistical Methods in Cancer Research*. Vol. 1 The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications, No. 32. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Breslow, NE, NE Day. 1987. *Statistical methods in cancer research*. Vol. II The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications, No. 82. Lyon: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC).
- Bunge, M. 1963. *Causality*. Cleveland, Ohio: Meridian Books.
- Carmines, EG, RA Zeller. 1979. *Reliability and Validity Assessment*. Beverly Hills, California: Sage Univ. Press.
- Converse, JM, S Presser. 1986. *Survey Questions. Handcrafting the Standardized Questionnaire*. Beverly Hills, California: Sage Univ. Press.
- Dabis, F, J Drucker, A Moren. 1992. *Epidemiologie d'intervention*. París: Arnette.
- Egbert, DS, AJ Gerger. 1936. Pulmonary asbestosis and carcinoma: Report of a case with necropsy findings. *Am Rev Tubercul Pulmon Dis* 34:143-150.
- Esteve, J, E Benhamou, L Raymond. 1994. *Statistical Methods in Cancer Research*. Lyon: IARC.
- Fraumeni, JFJ, SS Devesa, RN Hoover, LJ Kinlen. 1993. Epidemiology of cancer. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Hammond, EC, D Horn. 1958. Smoking and death rates: Report on 44 months of follow-up of 187,783 men. II Death rates by cause. *JAMA* 166:1159-1308.
- Hennekens, CH, JE Buring. 1987. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown & Co.
- Karvonen, M, MI Mikheev. 1986. *Epidemiology of occupational health*. Publicaciones Regionales de la OMS, European Series No. 20. Copenhague: Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud para Europa.
- Kleinbaum, DG, LL Kupper, H Morgenstern. 1982. *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. Belmont: Lifetime Learning.
- Leung, HM, LL Kupper. 1981. Comparisons of confidence intervals for attributable risk. *Biometrics* 37:293-302.
- Lynch, KM, WA Smith. 1935. Pulmonary asbestosis. III Carcinoma of lung in asbestos-silicosis. *Am J Cancer* 24:56-64.
- MacMahon, B, TF Pugh. 1970. *Epidemiology: Principles and Methods*. Boston: Little, Brown & Co.
- Merewether ERA. 1947. *Annual Report of the Chief Inspector of Factories*. Londres: Her Majesty's Stationery Office.
- Monson, RR. 1990. *Occupational Epidemiology*. Boca Raton: CRC Press.
- Nordmann, M. 1938. Der berufskrebs der asbestarbeiter. *Zfschr Krebsforsch* 47:288-302.
- Rumeau-Rouquette, C, G Bréart, R Padiou. 1981. *Méthodes en épidémiologie*. París: Flammarion Médecine Sciences.
- Selikoff, IJ, DHK Lee. 1978. *Asbestos and Disease*. Nueva York: Academic Press.
- Woolson, RF. 1987. *Statistical Methods for the Analysis of Biomedical Data*. Nueva York: Wiley.