

ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS EXPERIMENTALES

O DE INTERVENCION

*Kahl – Martín Colimón S.
M.D., M.P.H., M.Sc. Epid.**

1. INTRODUCCION

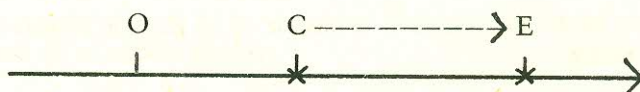
El estudio epidemiológico experimental o de intervención es un procedimiento metodológico en el cual un grupo de individuos o conglomerados han sido divididos en forma aleatoria en grupo de estudio y grupo de control o testigo, y analizados con respecto a algún factor de riesgo o alguna medida preventiva que se quiere estudiar o evaluar sus efectos.

Se distingue de los estudios epidemiológicos analíticos en el sentido de que los grupos son manipulados por el investigador y repartidos aleatoriamente en grupo de estudio y en grupo control.

Cuando se trata de establecer un programa, el grupo de estudio recibirá el programa y el grupo testigo recibirá una alternativa de programa o ningún programa.

Al principiar el estudio, cada individuo o conglomerado tendrá la misma probabilidad de pertenecer al grupo de estudio o al grupo testigo.

En el estudio experimental, la determinación del factor de riesgo C y del efecto E son posteriores al momento de la iniciación del estudio O, como lo indica el diagrama siguiente:



Al igual que el estudio analítico de Cohorte, la interpretación del análisis del estudio va de la asignación al factor de riesgo hacia la determinación del efecto o resultado. En los estudios analíticos de casos y controles y de Cohorte, el investigador no manipula el factor de riesgo sino que los individuos se encuentran en forma natural expuestos o no al factor de riesgo.

* Profesor de la Sección de Epidemiología, Departamento de Ciencias Básicas. Escuela Nacional de Salud Pública.

Universidad de Antioquia, Ministerio de Salud Pública, Medellín, Colombia.

Se trata de ver los cambios o efectos benéficos o no, producidos por la introducción del factor de riesgo o de la medida preventiva, efecto que se compara en relación con el grupo testigo.

Los estudios epidemiológicos descriptivos y analíticos han conducido a una acumulación de conocimientos en relación con la etiología y prevención de la enfermedad, en forma suficiente para permitir el diseño de un programa de prevención y curación, y para la evaluación de programas o de tratamiento, ya que frecuentemente se han establecido programas sin realmente probar si son efectivos o no.

Los programas para establecer las cualidades de ciertas drogas que sólo se conocen en forma teórica, o con experimentos en animales únicamente o sólo por algunos estudios pilotos en hombres de determinada región geográfica, necesitan ser estudiados en una población mayor o en la población general.

Una vacunación masiva necesita ser evaluada para ver el viraje en el nivel de inmunización, su grado de protección, comparando la frecuencia de la enfermedad y su grado de severidad en un grupo de personas vacunadas y otro grupo de no vacunados.

A veces la diferencia es obvia, pero no es el caso común en la mayoría de las circunstancias. Es de rigor que las nuevas técnicas no deben ser admitidas sin prueba de eficacia y los viejos procedimientos de valor desconocido deben ser probados tan pronto como el tiempo lo permita.

Entre otros *usos* el estudio epidemiológico experimental es útil para:

- ensayos clínicos y terapéuticos.
- ensayos de hipótesis de curación y prevención.
- evaluación de programas y tratamiento.
- toma de decisiones administrativas en salud.

El estudio epidemiológico de tipo experimental puede establecerse tanto en la introducción de la medida o del programa como en su evaluación.

- Como un ensayo piloto, estableciendo la medida en un grupo experimental pequeño para ver la orientación de la medida.
- después de que la medida sea impuesta, para averiguar su valor, el mérito de continuarlo, o para demostrar su eficacia.
- en relación con el costo, puede averiguar que tipo de programas o de acción será necesario, su eficacia y su eficiencia traducidas en relación de costo—efecto.

Una de las *desventajas* a considerar en el estudio epidemiológico experimental se relaciona con la *ética* sea para ejecución del estudio o su no realización.

- a) No es ético someter a unas personas a un experimento cuando se presume que el resultado es obvio, tanto por ser muy eficaz como por ser muy dañino.

- b) No es ético no someter a la población a un experimento cuando hay indicio de que su efecto podría ser benéfico, sobre todo si se trata de una nueva medida con buena orientación teórica y experimental satisfactorios en animales.

Este problema de ética, tanto por promover como por restringir, limita el estudio epidemiológico experimental, fuera de las variaciones intrapersonales como interpersonales. Se necesita tener buenos elementos de juicio para tomar la decisión de realizar un estudio experimental y analizar sus consecuencias tanto en el grupo de estudio, cuando el experimento es nocivo, como en el grupo de control, cuando el estudio es eficaz y deja de proteger a los controles o testigos en momentos oportunos. Los estudios *experimentales secuenciales* pueden limitar este perjuicio en ambos grupos. Dicho tipo de diseño se verá más adelante.

Los estudios epidemiológicos experimentales o de intervención que se deben llevar a cabo son aquellos que presentan alguna probabilidad para prevención de la enfermedad, o para estudiar la eficacia de un fármaco y comparación sobre utilidad de varios fármacos de efectos similares.

2. POBLACION DE REFERENCIA, POBLACION EXPERIMENTAL.

Como se recordará, la *población de referencia* es aquella población hipotética que comprende tanto los grupos presentes como los grupos futuros a los cuales se proyecta referir las conclusiones del estudio o a los cuales se espera que las conclusiones puedan ser aplicables. La población de referencia puede ser toda la humanidad, la totalidad o parte de la población general del área en donde se realiza el estudio, una clase social determinada dentro del área.

La *población Experimental* es la población en la cual se ejecuta el estudio o en la cual se hace la evaluación. Es generalmente una fracción o muestra de la población de referencia.

La población experimental debe ser suficientemente grande y bien definida. Este grupo debe ser representativo de la población en referencia. Desde luego en el caso particular de evaluación de drogas, la población experimental se refiere a enfermos. Se puede escoger la población experimental de las maneras siguientes:

- Población de un área geográfica o política dada durante un tiempo específico, o un grupo de edad y sexo específico dentro del área.
- Grupos con algún empleo especial.
- Grupos en plan de seguros médicos o con algún riesgo especial.

Algunas *consideraciones* son de importancia con respecto a la población experimental:

- a) Debe tener similitud en relación con las variables demográficas de la población de referencia. En otros términos, debe ser representativa de la población de referencia.
- b) La incidencia de la enfermedad que se piensa investigar debe ser de cierta magnitud para poder ver alguna diferencia entre el grupo al cual se aplica la medida y el grupo testigo. Una enfermedad de baja incidencia necesita un tamaño de muestra muy alto para poder apreciar alguna diferencia de tasa. Además la incidencia de la enfermedad en la población experimental debería corresponder a la de la población de referencia.

c) Otros puntos para tener en cuenta:

– la accesibilidad geográfica de la población experimental, y su estabilidad durante la duración del ensayo, evitando así el efecto desolador de la migración.

– La concentración o agrupamiento de los individuos, ya que una población dispersa encarece el estudio y prolonga el tiempo de ejecución.

– Disponibilidad de recursos humanos y de equipos hospitalarios lo mismo que facilidad de laboratorio.

- d) Se debe tener de presente el *tamaño de muestra* que se necesita, ya que fuera de la muestra mínima se debe dejar un margen para compensarlo con los desertores al estudio durante el tiempo que dura la investigación con el fin de poder tener una diferencia significativa. Cuando la enfermedad es aguda, de evolución muy rápida, el tamaño de la muestra puede ser pequeño. Una enfermedad crónica, de evolución larga necesita un tamaño de muestra mayor.

El tamaño de muestra de la población experimental depende además:

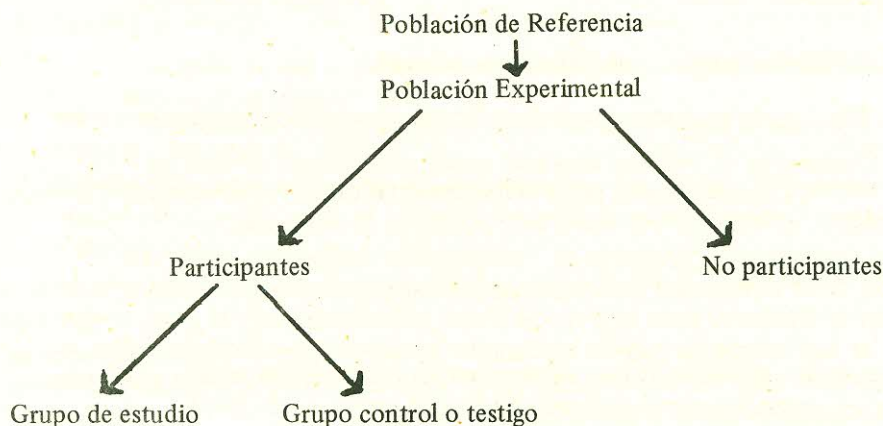
– de la magnitud de la diferencia que se necesita para obtener significancia.

– del tiempo de evolución de la enfermedad investigada.

– de consideraciones prácticas y administrativas.

3. GRUPO DE ESTUDIO Y GRUPO CONTROL.

Al seleccionar la población experimental, representativa de la población de referencia, se invita a sus miembros a participar. El grupo experimental se dividirá entonces en dos subgrupos, los participantes al estudio y los que no quieren participar. Los participantes se dividirán a su vez en grupos de estudio y de control. El grupo de participantes se llama población muestreada. Lo anterior se refleja según el esquema siguiente:



Se debe tratar de asegurar que el grupo de participantes sea representativo de la población experimental que a su vez debe serlo de la población de referencia.

Se piensa que dentro de la población experimental los participantes pueden ser distintos a los no participantes en relación con variables de importancia como edad, educación, estado socio-económico, distribución racial y otras. Los no participantes pueden tener algunas características que los hicieron no participantes, lo que puede tener relación con el factor de riesgo que se estudia. Entonces la separación en grupo de estudio y grupo control se debe hacer después de que haya aceptado a participar para que sean similares antes de empezar el estudio.

En el momento de iniciar el estudio, es más importante la similitud de estos dos grupos de estudio y de control que el problema de que los participantes sean representativos de la población experimental.

La *asignación* al grupo de estudio o al grupo control se hará en tal forma que cada individuo aceptante tenga igual probabilidad de ser asignado en algún grupo sin saber a cual le corresponde.

En relación con la asignación al grupo de estudio y al grupo control se debe tener en cuenta si la *entrada* al experimento es común para todos los individuos que van a participar o si por el contrario la entrada se hará en forma individual a lo largo del tiempo disponible para la investigación a medida que se presentan los individuos seleccionados o si se hará en forma sucesiva por subgrupos.

Se supone que si la entrada es común, el resultado puede observarse también en forma común o continua. Habrá una fecha límite para la terminación del estudio durante la cual un grupo de individuos puede desarrollar la enfermedad que se investiga. Puede ocurrir sin embargo que algunos individuos no alcancen a enfermarse en el momento de la evaluación porque el tiempo de seguimiento no ha sido suficientemente prolongado.

Así que los resultados pueden ser influenciados tanto por la forma de entrada como por la forma de terminación del estudio.

En cuanto a la representatividad de los grupos, el mejor procedimiento de asignación es la *aleatorización*. Cuando se necesita ponderar por algunas variables se emplea el procedimiento de la *estratificación*. La selección *sistemática* incluye el grave peligro de poder ser manipulada tanto por el individuo participante, cuando se vuelve familiar con el proceso, como por los miembros de la investigación encargados de hacer la asignación, y eso puede tener influencia sobre los resultados del estudio aunque no sean aquellos miembros de la investigación los encargados de hacer la determinación del estudio o el seguimiento.

Cuando se trata de estudios de conglomerado o de medidas establecidas en comunidades, como por ejemplo: Flúor en el agua, aunque el resultado final se haga sobre individuos, la asignación al grupo de estudio o al grupo control debe hacerse por conglomerados que serán lo más similares posibles con respecto a la frecuencia y características de la enfermedad que se quiere prevenir. En estudio de comunidades se escogerá una comunidad de estudio y otra de control, generalmente en forma aleatoria, y dentro de cada comunidad, se escogerá a los individuos que participan en el estudio. Se debe escoger comunidades con condiciones lo más similares posibles. Este estudio de comunidad se hace factible durante un lapso de tiempo *prudencial* ya que pueden intervenir otros factores de riesgo en cada una de estas comunidades, lo que puede cambiar el resultado del estudio. Si es una enfermedad con bastante fluctuación se debe evitar este tipo de diseño.

En cuanto al procedimiento de *estratificación*, se emplea cuando la enfermedad a prevenir varía considerablemente en frecuencia según edad, sexo, u otros subgrupos de la población experimental, y por lo tanto es deseable tener distribución igual con respecto a estas variables. Esta distribución igualitaria se hace por aleatorización dentro de cada subgrupo o estrato que se considera de importancia, cuando la estratificación está prevista en el diseño. El procedimiento de estratificación se aplica en la misma forma y para las mismas variables en el grupo de estudio y en el grupo control.

Este procedimiento de aleatorización dentro de cada subgrupo para equilibrar el número de individuos del grupo de estudio o del grupo control se llama "*bloque*" en el diseño experimental. El procedimiento de "*bloque*" asegura la comparación de los subgrupos de estudio y de control, además de aumentar la eficacia del análisis estadístico.

En la estratificación, los grupos son comparables unos a otros, pero no representativos de la población de participantes, pero se conoce la relación aritmética.

4. PROGRAMA DE ESTUDIO Y PROGRAMA DE CONTROL.

Es lógico hablar de un programa de estudio y de un programa de control. Los distintos tipos de programas generalmente empleados son de prevención, detección y de terapia. Los programas de prevención y de detección pueden ser dirigidos a la población general, mientras que los programas de terapia se refieren generalmente a grupos enfermos. Los programas preventivos se refieren a actividades tales como la vacunación, la fluoruración del agua, la eliminación de reconocidos factores de riesgos. Los de detección se refieren a medidas para diagnosticar las enfermedades en forma temprana y establecer el tratamiento oportuno, mientras que los de terapia se refieren a la eficacia de un tratamiento, la comparación entre fármacos y los problemas de costo... Hay que tener en cuenta, sobre todo en los programas terapéuticos que los miembros del grupo de estudio, principalmente, pueden recibir varias modalidades de un tratamiento.

El programa de estudio se aplica a los participantes asignados al grupo de estudio al cual se va a aplicar una medida o un tratamiento. Este grupo recibirá el tratamiento real y los efectos de la medida serán observados durante el tiempo necesario para el estudio. Se pensará además que mientras se prolonga el estudio algunas personas abandonarán el grupo y no podrán recibir la continuación de la medida aplicada en un principio. Se puede tener varios grupos de estudio con un grado diferente de la medida que se está aplicando, es decir diferentes modalidades de un determinado tratamiento.

Al tratar de establecer una medida se necesita tener la información más completa posible sobre sus posibles beneficios o sobre los estudios anteriormente hechos. Generalmente un estudio epidemiológico experimental se realiza a la luz de otros estudios similares, o sobre resultados de estudios descriptivos y analíticos sobre el mismo tema. Puede ser también un eslabón de otros estudios experimentales para adelantar algo más sobre la etiología de una enfermedad. Es también de importancia relacionar el estudio actual con otras hipótesis anteriores de curación y de protección.

En relación con la medida que se aplica o con un factor de riesgo que se estudia, se puede manipular en forma dicotómica, por su presencia o ausencia, o por la relación dosis-respuesta para ver si hay beneficio con el aumento de dosis, y la dosis máxima por encima de la cual no hay más

efectos benéficos. Por ejemplo en la vacunación de DPT es conveniente establecer si lo óptimo son de 2, 3 ó 4 dosis por la protección que confiere contra las enfermedades relacionadas con dicha vacuna.

El programa de control se aplica a los participantes asignados al grupo control. El programa de control depende del grupo que se establece como control y del tipo de programa, sea de prevención, de detección, o de terapia.

El grupo control puede ser la población general; en este caso no hay sino un solo grupo que es el estudio y la comparación se hará con las tasas generales de enfermedad en la población. Entonces el programa de control será la no aplicación de la medida en la población; aunque habrá que pensar que algunos miembros de la población pueden haber recibido la medida de otra fuente. El inconveniente de comparar el grupo de estudio con la población general es que la tendencia secular de la enfermedad puede cambiar y que puede tener alguna diferencia a favor o en contra que no se deba realmente a la medida que se está tomando.

Cuando se establece un grupo control paralelo al grupo de estudio, el programa control puede ser:

- a) No emplear ninguna medida para este grupo.
- b) Emplear un placebo con las mismas características de la medida, droga o vacuna empleada para el grupo de estudio.
- c) Emplear un tratamiento distinto al del grupo de estudio. Esto ocurre cuando se está comparando la bondad de un nuevo tratamiento en relación con el usualmente empleado, o que se está comparando el efecto terapéutico de dos o más drogas.

En general, habrá que pensar que si el seguimiento es largo los miembros del grupo control pueden haber recibido la medida por otra fuente, y que ciertos miembros del grupo de estudio hayan dejado de cumplir la medida, lo que puede tener efecto en la comparación final.

El efecto de la *auto-selección o selección voluntaria* y de la cooperación es de suma importancia en la inferencia que se puede hacer del estudio. La selección voluntaria al programa de estudio y al programa de control, al igual que al colocar al que no coopera como miembro del grupo control, origina una falta de representatividad del estudio, pero además origina un problema mayor de falta de comparabilidad entre grupo de estudio y grupo de control. Cuando los miembros dejan de colaborar después de iniciar el estudio, la comparación debe hacerse entre la totalidad del grupo de estudio y la totalidad del grupo de control, y no solamente entre los que han cooperado en cada grupo.

Los grupos que han sido sometidos a los programas de estudio y a los de control serán seguidos en el tiempo para determinar el efecto que se desea probar, sea la prevención de una enfermedad, o sea el efecto terapéutico de un fármaco determinado, o la efectividad de un programa preventivo, etc.

5. ASIGNACION A LOS GRUPOS Y DETERMINACION DEL EFECTO.

Así que dos problemas son fundamentales en relación con el estudio epidemiológico experimental, la *asignación* a los grupos de estudio y de control y la *determinación final del efecto* en cada uno de los grupos.

Se recordará que la asignación a los grupos debe ser manejada en forma aleatoria y en el caso de la estratificación cuando se estratifica en el diseño, también la asignación debe ser aleatoria en cada estrato tanto en el grupo de estudio como en el grupo de control. Cuando no se estratifica en el diseño en un principio, obviamente al estratificar en el análisis no se puede hacerlo en forma aleatoria en cada estrato.

Se trata de *asignación ciega* cuando los individuos participantes no saben a que grupo pertenecen a la iniciación y durante el tiempo de duración del estudio y tampoco lo saben los miembros del equipo de la investigación encargados del seguimiento.

El efecto o el resultado del seguimiento, puede ser el desencadenamiento de la enfermedad en cada uno de los grupos o la disminución de su frecuencia y gravedad, o una pronta recuperación en un tiempo menor que lo considerado como usual, o el control de una enfermedad en un determinado tiempo y lugar.

Cuando se trata de un problema de prevención de enfermedad, se necesita que:

- a) Dicha enfermedad tenga una prevalencia tal que represente realmente un problema de Salud Pública.
- b) Su prevalencia sea de tal magnitud que permita apreciar en poco tiempo una diferencia estadística razonable.
- c) La información obtenida en relación a esta enfermedad sea de tal gravedad que se justifique una campaña de protección.
- d) El período de seguimiento no sea demasiado largo, porque mientras más largo el tiempo de seguimiento, mayor será la dificultad para la evaluación del efecto, no solo por la duración del estudio sino también por su variabilidad.

Se debe evitar sesgo en el estudio, cuando el seguimiento es largo, por introducción de cambio tanto en la forma de asignación, como en los procedimientos de determinación del efecto, con el fin de evitar la variabilidad en los resultados del estudio.

La determinación del efecto debe tener en cuenta además, sobre todo cuando se trata de exámenes de laboratorio, la disminución de la variabilidad interpersonal e intrapersonal de los miembros del equipo de la investigación. La determinación del efecto debería hacerse en lo posible por miembros del equipo distintos a los que hayan intervenido en la asignación.

Se debe definir el criterio diagnóstico para la determinación de la enfermedad, tanto en el aspecto clínico como en las ayudas paraclínicas necesarias. Eso debe hacerse en igual forma para el grupo de estudio y para el grupo control con el fin de garantizar la similitud de la determinación.

En la determinación del efecto, se definirá si el resultado se establecerá en forma dicotómica, anotando únicamente la presencia o ausencia de la enfermedad, o si además de su presencia se especificará el grado de severidad de la enfermedad y la frecuencia de sus complicaciones.

La *determinación ciega del efecto* no es un aspecto indispensable, pero puede ir en bien del estudio. Se entiende como tal cuando la manera de determinar el efecto es exactamente igual tanto para el grupo de estudio como para el grupo control, y cuando los miembros del equipo encargados

de dicha determinación no tienen indicios que les permita reconocer a que grupo pertenece el individuo.

El momento de *terminación del estudio, o la salida de los miembros que* participaron en el estudio, puede ser de importancia. La terminación del estudio puede ser común, o puede ser diferente para los participantes al estudio según las circunstancias del estudio. Cuando se establece el *diseño experimental secuencial*, habrá cortes periódicos para la determinación del efecto y el estudio se terminará cuando se establece alguna diferencia entre los dos grupos que permite establecer en forma prudencial la utilidad o no de la medida con el menor número de participantes necesario. La entrada al experimento puede ser periódica por grupos de sujetos del grupo de estudio con sus respectivos controles, o en forma individual de un sujeto del grupo de estudio con su respectivo control.

La metodología del estudio secuencial permite la entrada y la salida de los participantes tanto el sujeto o sujetos del grupo de estudio con su o sus respectivos controles en momentos diferentes. Los primeros participantes pueden tener ya el resultado del efecto mientras que sigan entrando nuevos participantes. Tan pronto que haya significancia estadística con el resultado parcial y acumulativo de los grupos de estudio y de control se puede terminar el estudio en cualquier momento de su curso, o sea que indique beneficio de la medida o que indique que el estudio es francamente indeseable. En este diseño secuencial, no hay tamaño de muestra prefijado sino lo que resulta necesario para la finalidad del estudio. El diseño secuencial es muy apropiado para ensayos terapéuticos para darse cuenta a tiempo de la bondad o inconvenientes de las medidas que se toman.

En relación con el procedimiento ciego se llama *estudio ciego* cuando se trata únicamente de la asignación ciega, tanto por parte del investigador como por parte de los participantes al estudio. Cuando tanto la asignación como la determinación del efecto se hace en forma ciega, se habla del *estudio doble ciego*. Cuando se utiliza el procedimiento ciego, habrá que avisar a los participantes del grupo control de que no están cobijados por la medida, en caso de que esta haya resultado benéfica, por si ellos quieren recibir los beneficios y evitar una falsa sensación de protección.

La asignación ciega es independiente de la determinación ciega del efecto, ya que todos los efectos no pueden ser determinados en forma ciega, lo que solo es posible cuando el efecto puede ser determinado en forma objetiva.

La asignación ciega es posible cuando el programa de estudio se refiere a la administración de una droga y el control es una medicación alterna. En varios programas es imposible esconder la identidad del grupo de estudio y del grupo control. En cuanto a la determinación ciega del efecto o resultado, es posible cuando el resultado final es muerte o enfermedad que puede ser diagnosticado por test de laboratorio objetivos, ya que habrán enfermedades imposibles de determinar sin el conocimiento previo de la historia del sujeto. En todos los casos en donde no se haya hecho la asignación ciega y la determinación ciega del resultado, se debe estudiar cuidadosamente la posibilidad de error o sesgo.

6. ANALISIS E INTERPRETACION

Al igual que el estudio de Cohorte, se trata de estudiar la diferencia entre la frecuencia de enfermedad en el grupo de estudio y en el grupo control para ver si es significativa con el fin de mostrar si la medida preventiva es efectiva o no, si la droga es o no eficaz, o si el factor de riesgo

manipulado aumenta o no la frecuencia del efecto en el grupo de estudio comparado con el grupo control.

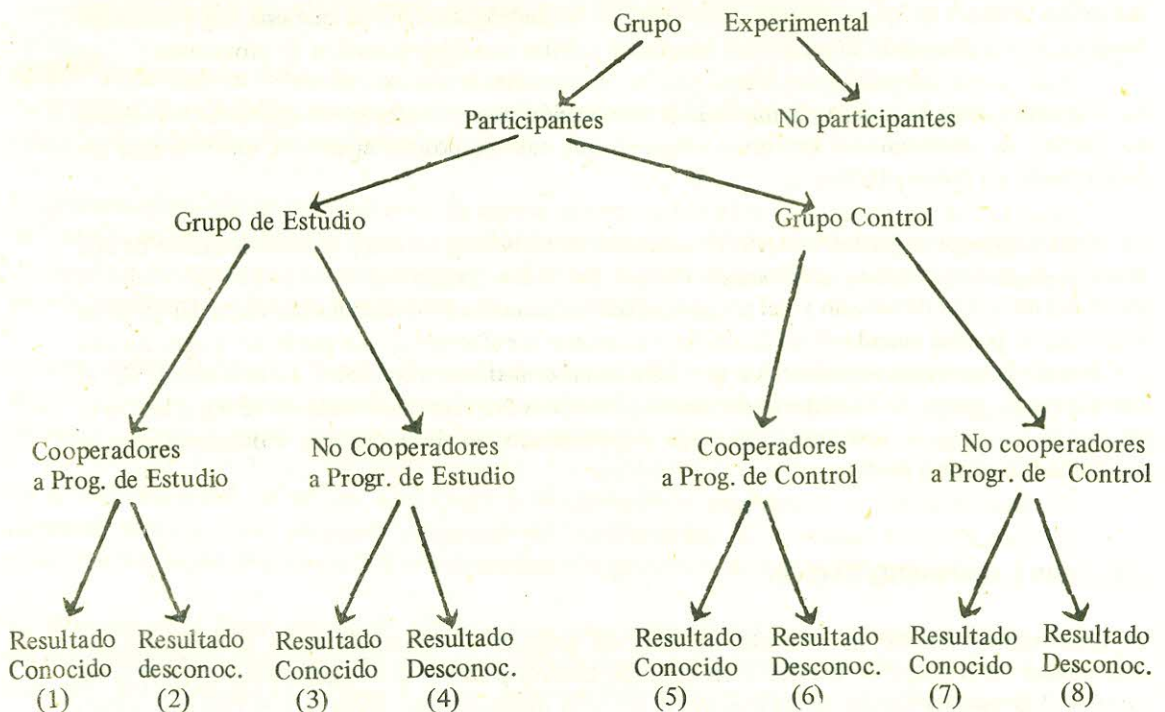
Los grupos de estudio y de control deben estar formados por participantes que aceptaron ingresar en el estudio bajo la condición de pertenecer a uno u otro grupo.

La determinación del resultado debe hacerse en lo posible en los miembros del grupo de estudio, que han recibido o no el programa de estudio por alguna razón y en los cuales se conoce el efecto o resultado por una parte, y por otra parte en los individuos del grupo control, sea que recibieron o no el programa de control, y cuyo resultado está conocido. En relación con el esquema que se presenta a continuación, la comparación sería entre los grupos 1 + 3 versus 5 + 7.

Otra alternativa, que no es la mejor, es analizar los participantes del grupo de estudio que recibieron el programa y tienen resultado conocido en relación con los individuos del grupo control que recibieron el programa de control y con resultado conocido. Esta segunda alternativa tiene su sesgo en el hecho de que los grupos de estudio y de control puedan no ser comparables en relación con las variables que determinan el resultado. Según el siguiente esquema la comparación sería entre los grupos 1 y 5.

Es obvio que no se puede saber el resultado en los individuos de los grupos de estudio y de control que desertaron el estudio por algún motivo. El problema de los desertores puede tener gran influencia sobre la inferencia al estudio sobre todo si se llega a establecer que dichos individuos tienen características diferentes a las que continuaron el estudio sobre todo en variables relacionadas con la determinación del efecto.

Se puede representar lo anterior bajo el *esquema siguiente*:



Otro criterio de análisis es incluir el *procedimiento de efectividad*, basado no sólo en la incidencia de la enfermedad sino además su distribución y grado de severidad y poder establecer algunos cambios bioquímicos en el organismo precursor de la enfermedad que se está analizando en ambos grupos. Se sabe que el Cáncer de pulmón, como efecto, puede estar precedido de células atípicas, consideradas como precursor de la enfermedad.

El análisis se puede igualmente referir al factor *costo* y a la necesidad de recursos humanos para llevar a cabo la medida proyectada para reducir la incidencia de una enfermedad, en el caso de trabajar con una medida preventiva. Se tendrá en cuenta el factor de factibilidad de procedimiento de una medida en relación a otra, la rapidez de ejecución de estas dos medidas. Se puede revisar también el aspecto de costo—efecto con el fin de relacionar aspectos de recursos humanos, físicos y materiales.

Otras consideraciones adicionales respecto al análisis:

- a) Si los dos grupos son comparables con respecto a edad, sexo y otras variables o atributos relacionados con la incidencia y distribución de la enfermedad. Si hay divergencias importantes, habrá que estandarizar por estos procedimientos en cada grupo.
- b) La proporción de participantes que dejan de configurar los programas de estudio y los programas de control, ya que personas pertenecientes al grupo de estudio pueden dejar de cooperar en el programa de estudio, lo mismo que personas pertenecientes al grupo control pueden o bien recibir el programa de estudio por otras fuentes o bien dejar de recibir el programa de control.

Entonces es correcto incluir en el análisis a las personas de los grupos de estudio y de control cuyo resultado es conocido aunque no hayan cooperado con el programa, con el fin de evitar tener divergencias en la distribución y composición del grupo de estudio y de control.

¿Hasta donde los finalistas del estudio son similares a los participantes que iniciaron dicho estudio? . Si la falta de similitud se refiere a las variables relacionadas con el resultado o efecto, la inferencia no es del todo asimilable al grupo experimental y por ende a la población experimental y a la de referencia. Por lo tanto habrá que estandarizar los resultados para que la inferencia sea atribuible a la población de referencia. El problema sería más grave si los finalistas en los grupos de estudio y de control, no son parecidos entre sí.

Cuando el criterio es revisar el aspecto de relación costo—efecto el estudio experimental es de importancia, ya que la decisión final de establecer o de llevar a cabo un programa preventivo depende de políticos o de administradores no médicos que necesitan un balance de las ventajas y desventajas de las alternativas de medida a seguir.

- c) Es importante saber si un determinado resultado refleja realmente la acción preventiva de la medida o del programa que se está realizando o evaluando. Un programa que se lleva a cabo para la prevención de la morbilidad y mortalidad de cáncer por medio de detección temprana o tratamiento oportuno ofrece muchas dificultades. No es fácil interpretar una diferencia de tasas entre dos grupos cuando uno de ellos, el de estudio, recibe un programa de tamizado (screening) y el otro no. Un ejemplo es cuando se está evaluando una medida que tiene por objeto hacer el diagnóstico temprano de una enfermedad, como por la citología vaginal en el cáncer de cervix, pero no afecta su incidencia, la evaluación del efecto debe hacerse comparando las tasas de mortalidad en vez de tasas de morbilidad.

- d) Otro punto de consideración para el análisis es el relacionado con la *cobertura* a la población o al área administrativa en la cual se lleva a cabo dicha medida.

Se debe recordar además que el estudio epidemiológico experimental puede llevarse a cabo para comprobar el efecto de un determinado factor de riesgo o la relación de su intensidad sobre una determinada enfermedad que se está investigando. Voluntarios humanos han servido para tratar de conocer la manera como se adquiere una enfermedad que desde luego es de baja mortalidad. La introducción de un factor de riesgo a diferentes dosis acumulativas permite establecer la forma como se adquiere la enfermedad, sea transmisible o no. Además de estudiar el efecto de la exposición al factor de riesgo se puede combinarlo con la aplicación de una medida que se considera efectiva en distintos períodos de evolución de la enfermedad.

Agradecimiento a los Doctores Arturo Morales B. y Fernando Zambrano U., médicos Epidemiólogos del Ministerio de Salud Pública de Colombia y de la Escuela Nacional de Salud Pública de la Universidad de Antioquia-Colombia respectivamente, por su colaboración en la revisión del presente tema; igualmente a la señorita Fabiola García E., a quien le correspondió la parte mecanográfica del trabajo.

Medellín, Marzo de 1974

BIBLIOGRAFIA

1. Armitage, P. *Statistical methods in medical research*. New York, John Wiley, 1971.
2. Barker, D.J.P. *Practical epidemiology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1973.
3. Clark, Duncan and Brian MacMahon. *Preventive Medicine*. Boston, Little Brown, 1967.
4. Hill, A. Bradford. "The clinical trial" *New England J Medicine*. 247:113-119, 1952.
5. ----- "Observation and experiment". *New England J Medicine* 248:995-1001, 1953.
6. Hutchison, George B. and Sam Shapiro. "Lead time gained by diagnostic screening for breast cancer". *J. Nat. Cancer Inst.* 41:665-681, 1968.
7. Kessler, Irving I. and Morton L. Lenin. *The community as an epidemiologic laboratory*. Baltimore, Johns Hopkins, 1970.
8. Lilienfeld, Abraham M. and Alice J. Gifford. *Chronic diseases and Public Health*. Baltimore, Johns Hopkins, 1966.
9. ----- "Epidemiology of infectious and non infectious disease: some comparisons". *Am. J. Epidemiol* 97:135-147, 1973.
10. MacMahon, Brian and Thomas Pugh. *Epidemiology; principles and methods*. Boston, Little Brown, 1970.
11. Rouquete, Claude and Daniel Schwartz. *Méthodes en épidémiologie* Paris, Editions Médicales Flammarion, 1970.
12. White, Colin and J. C. Bailar III. "Retrospective and prospective methods of studying associations in medicine". *Am. J. Public Health* 46:35-43, 1956.