

formación continuada

CURSO DE INTRODUCCIÓN A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Capítulo 3: La investigación a partir de la observación. Estudios descriptivos. Estudios analíticos

T. Seoane^a, E. Martín-Sánchez^a, J.L. R. Martín^{a,b}, S. Lurueña-Segovia^{a,c}, F.J. Alonso Moreno^{d,f}

^aÁrea de Investigación Clínica. Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM). Toledo.

^bUnidad de Investigación Aplicada. Hospital Nacional de Parapléjicos. Toledo.

^cFENNSI Group. Fundación Hospital Nacional de Parapléjicos. Toledo.

^dCentro de Salud Sillería. Toledo.

^fResponsable de Investigación de Semergen.

El diseño de un estudio consiste en un conjunto de procedimientos, métodos y técnicas mediante las cuales el investigador selecciona la variable respuesta, define los criterios de selección de la población en estudio, calcula el número de sujetos necesarios en la(s) muestra(s) y selecciona las variables que deben medirse, con el objetivo de estimar la magnitud del efecto o de la respuesta observada, controlar los factores de confusión e interpretar los resultados.

La elección del tipo de diseño dependerá fundamentalmente del objetivo del estudio, de las hipótesis planteadas y de los recursos de los que disponga el grupo de investigación.

Los estudios descriptivos permiten analizar cómo son y cómo se manifiestan los fenómenos de salud y permiten al investigador detallar las características más importantes de la enfermedad o del evento en estudio. Por el contrario, los estudios analíticos pretenden encontrar las causas que ocasionan esos fenómenos y estudian la relación entre diferentes variables, generalmente entre una causa y un efecto.

Palabras clave: diseños epidemiológicos, estudios descriptivos, estudios analíticos, cohortes, casos y controles.

The design of the study consists in a combination of procedures, methods and techniques by which the investigator selects the response variable, defines study population selection criteria, calculates the number of subjects needed in this sample(s) and selects the variables that should be measured in order to estimate the magnitude of the effect or of the response observed, to control confounding factors and interpret the results. The choice of the type of design will basically depend on the study objectives, and the hypotheses proposed and on the resources that the research group has. Descriptive studies make it possible to analyze how the health phenomena are manifested and what they are and make it possible for the investigator to detail the most important characteristics of the disease or event under study. On the contrary, analytic studies aim to find the causes of these phenomena and studied the relationship between different variables, generally between a cause and effect.

Key words: epidemiological design, descriptive studies, analytic studies, cohort study, case-control study.

INTRODUCCIÓN

El proceso de investigación se genera a partir de una incertidumbre planteada en el investigador, una cuestión a la que podrá dar respuesta mediante el seguimiento de una metodología sistemática y organizada. El punto de partida, por lo tanto, es definir de forma correcta y lo más precisa posible, el objetivo perseguido con nuestra

investigación. A partir de aquí, podemos plantearnos la siguiente cuestión: ¿qué tipo de diseño debemos utilizar para contestar de forma eficaz a la pregunta de investigación que hemos planteado? o ¿qué estrategia de las que tenemos a nuestro alcance nos conducirá a resolver nuestro objetivo?

El diseño de un estudio es el conjunto de procedimientos, métodos y técnicas mediante las cuales se seleccionan los sujetos, se recoge la información, se analiza y se interpretan los resultados. La mayoría de los estudios tienen como finalidad aportar una información que sirve de apoyo a la toma de decisiones en la planificación o gestión de actividades relacionadas con la salud, aunque habitualmente cobran más interés aquellos que están dirigidos a ampliar el conocimiento científico existente sobre un tema concreto.

Correspondencia: J.L. R. Martín.
Jefe del Área de Investigación Clínica.
Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla la Mancha (FISCAM).
Edificio Bulevar,
C/ Berna, nº 2, local 0-2. 45003 Toledo.
Correo electrónico: jlrmartin@jccm.es

Recibido el 05-03-07; aceptado para su publicación el 05-03-07.

La elección del tipo de diseño ha de realizarse partiendo de un adecuado conocimiento de:

- El objetivo que deseamos alcanzar.
- Las ventajas y características de los diferentes tipos de estudios, primando siempre el que se adegue más a nuestro objetivo, y nos garantice mayor validez.
- Los recursos humanos, económicos y de tiempo al alcance del investigador.

TIPOS DE DISEÑO¹⁻³

Existen diferentes clasificaciones de los tipos de estudios, atendiendo a las cuestiones básicas que el investigador se plantea al definir su objetivo.

Cuando el investigador persigue responder a cuestiones sobre ¿cuándo? ¿dónde? ¿quiénes? o ¿cómo?, debe plantearse la realización de un estudio descriptivo. Éstos, utilizan los datos disponibles para definir frecuencias y características de los fenómenos de salud y enfermedad; observan y describen la realidad en función de las variables de tiempo, lugar y persona. Por el contrario, si el investigador desea conocer el porqué de un determinado fenómeno, crear o evaluar hipótesis sobre la posible asociación entre el estado de salud y otras variables, necesita realizar un estudio analítico.

Los estudios descriptivos pueden realizarse sobre diferentes unidades de análisis, así, cuando el investigador pretende estudiar un determinado fenómeno que aparece en un grupo de individuos (país, región, ciudad, familia, colegio, etc.), describiendo y comparando características de grupos y no de individuos, y empleando datos agregados, realizará un estudio ecológico. Normalmente, los grupos se realizan en función de criterios geográficos o temporales, permitiendo estudiar patrones de tipo geográfico o patrones estacionales y tendencias (estudios de series temporales). Cuando la unidad de análisis es el individuo, podemos estudiar una o varias variables y describir la relación entre ellas siguiendo dos diseños fundamentales: estudios longitudinales, en los que se describe la evolución temporal de determinadas características observadas en un grupo de sujetos, existiendo una secuencia temporal definida pero no una relación causa-efecto entre las variables (seguimiento de una cohorte), o estudios transversales, en los que no existe un lapso de tiempo entre las diferentes variables descritas, sino que se presentan simultáneamente en el momento de realizar el estudio (serie de casos transversales).

Los estudios analíticos estudian la relación entre diferentes variables, generalmente entre una causa (por ejemplo, un determinado factor de riesgo), y un efecto (la enfermedad). La muestra sobre la que vamos a realizar nuestro estudio ha de tener una relación con la causa o factor que deseamos estudiar. De este modo, puede ser el investigador el que decida cuáles y cuántos de los sujetos de su muestra estarán expuestos al factor de estudio, controlando por tanto, la asignación, o puede trabajar con muestras en las que el investigador no ha intervenido ni ha controlado de ningún modo el factor de

exposición. En el primer caso, estaríamos hablando de estudios experimentales o de intervención, los cuales, por razones éticas, sólo nos permiten estudiar factores de exposición o intervenciones de carácter terapéutico, preventivo o rehabilitador. Es el caso de los ensayos clínicos, ensayos de campo y ensayos de intervención comunitaria. Cuando el investigador no controla la asignación, hablamos de estudios observacionales, en los que la exposición puede venir impuesta (sexo, edad), ser escogida por los propios sujetos (consumo de tabaco), o ser decidida por el profesional sanitario como parte del proceso habitual de atención sanitaria, sin finalidad deliberada de investigación (haberse sometido a una resonancia magnética nuclear).

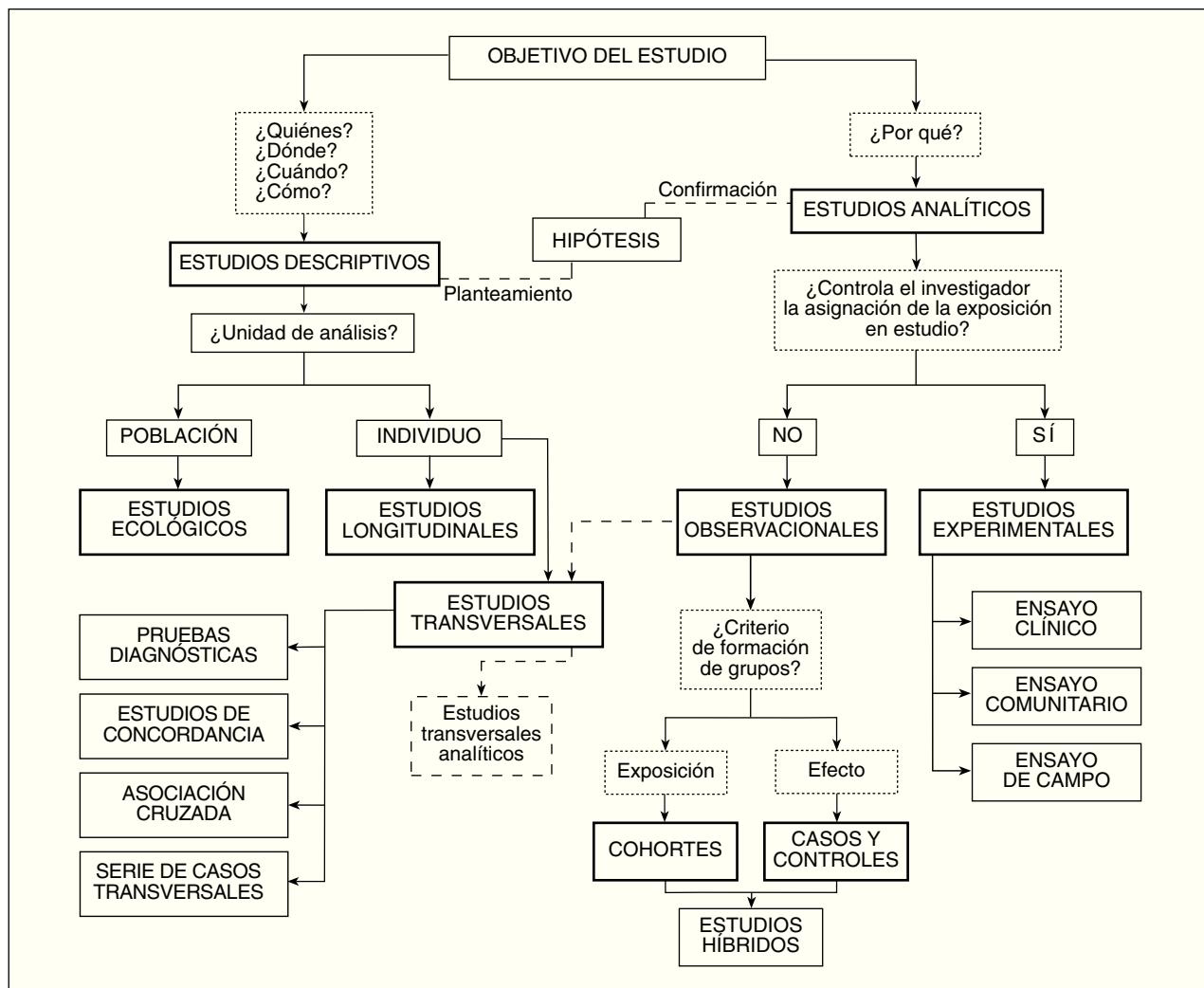
Cuando se desea demostrar relaciones de tipo causal, es necesario conocer el orden en el que se producen los acontecimientos en el tiempo, por lo que lo conveniente es emplear estudios longitudinales. Éstos permiten estudiar la asociación entre la causa y el efecto de una manera direccional: hacia delante (desde la causa, al efecto), seleccionando los sujetos en función de la exposición y evaluando la aparición del efecto –estudios de cohortes–, o hacia atrás (desde el efecto a la causa), seleccionando sujetos en función de que presenten o no el efecto, y evaluando a cuál de ellos estuvieron expuestos –estudios de casos y controles–. Los estudios en los que la exposición y el efecto se evalúan simultáneamente, sin dirección, se denominan estudios transversales.

Por último, la relación temporal existente entre el momento en el que se produjeron los hechos que vamos a analizar y el momento en el que se realiza el estudio, permiten realizar una clasificación de los diseños en históricos o retrospectivos, si estudian hechos ocurridos antes del inicio del estudio, concurrentes o prospectivos, si sólo estudian eventos producidos después del inicio del estudio, o mixtos o ambispectivos, si estudian ambos. Esta decisión puede influir en la validez de la información recogida, cuando, por ejemplo, los registros de datos existentes para realizar un estudio retrospectivo no son fiables, o en estudios prospectivos, cuando no se dispone de medios suficientes para recoger adecuadamente todos los eventos que se producen a partir del inicio del estudio (fig. 1).

ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

Se utilizan para describir la frecuencia, distribución y características más importantes de un determinado problema de salud en una población (o en varias).

Este tipo de estudios permiten describir la asociación entre dos o más variables sin establecer relación causal entre ellas, por lo que constituyen un punto de partida para generar hipótesis que deberán ser comprobadas posteriormente mediante estudios analíticos, identificando posibles factores de riesgo o de protección para determinadas enfermedades. Por ejemplo, la evidencia sobre las estrategias de prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en España procede de estudios sobre las variaciones geográficas de la mortalidad

**Figura 1.** Tipos de estudios.

por esta enfermedad, los cambios experimentados en cada comunidad autónoma a lo largo del tiempo y los estudios descriptivos realizados en emigrantes que ingresan en una comunidad, adoptando sus hábitos de vida y sus tasas de mortalidad cardiovascular.

Resultan especialmente útiles cuando se tienen pocos datos del problema de salud que estamos estudiando, y para obtener información que permita dirigir adecuadamente ciertos campos de la investigación y actuación sanitaria. Así, por ejemplo, estudios descriptivos ayudan a identificar grupos de población más vulnerables a una determinada patología, aportando a la administración sanitaria información para distribuir eficazmente los recursos disponibles (distribución gratuita de vacuna contra la gripe entre el personal sanitario y sujetos mayores de 65 años).

Los principales tipos de estudios descriptivos, son los siguientes:

- Estudios ecológicos: son estudios descriptivos en los que la unidad de análisis es la población, y en los que,

tanto la variable resultado como la exposición son medidas agregadas. Estos estudios no miden niveles de exposición individual o la información sobre la exposición no se vincula con la frecuencia de la enfermedad a nivel individual. Según el criterio de agrupamiento seguido, podemos encontrarnos estudios ecológicos con diseño multi-grupo (comparación de tasas de enfermedad entre muchas regiones en un mismo período, estudios de la asociación entre un nivel de exposición medio y la tasa de una enfermedad entre diversos grupos), estudios ecológicos de tendencias temporales (comparación de tasas en el tiempo de una población definida geográficamente), o diseños mixtos (incluyen tanto el componente espacial, como el temporal).

Estos estudios resultan especialmente útiles no sólo por su bajo coste, sino para resolver situaciones en las que, por ejemplo, encontramos limitaciones a la hora de tomar medidas individuales o definir diseños individuales. Generalmente, están dotados de una buena validez externa, permitiendo extrapolar los resultados obtenidos de una población a cada individuo de la misma. Si estos resulta-

dos no coinciden, estaríamos cometiendo el sesgo o falacia ecológica.

– Estudios longitudinales: estudios en los que se describe la evolución temporal de una o más características observadas en un grupo de sujetos. No evalúan relaciones causales, aunque sí existe una relación temporal definida entre las variables estudiadas. Es el caso de la descripción de la historia natural de una enfermedad o el seguimiento de una cohorte. Estos estudios permiten medir la incidencia⁴.

– Estudios transversales: estudian de forma simultánea varias variables (exposición y evento), recogiendo los datos en un momento determinado, como si tomáramos una foto instantánea de un grupo de sujetos mediante los registros de información sobre la enfermedad y la exposición. No permiten conocer una secuencia temporal, y generalmente se realizan para conocer la prevalencia⁴ o proporción de individuos que presentan una característica concreta –estudios de prevalencia y asociación cruzada–. También se encuadran en este tipo de estudios las series de casos transversales, que describen características de una enfermedad presente en uno o varios pacientes con diagnóstico similar, permitiendo generar nuevas hipótesis o mantener la vigilancia epidemiológica; igualmente, se incluyen otros como los estudios de concordancia y las pruebas diagnósticas.

Como ejemplo, la descripción en 1981 en Los Ángeles de cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en hombres homosexuales previamente sanos constituye una serie de casos que presentaban un síntoma común, y resultaron ser los primeros casos documentados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Un estudio de prevalencia sería determinar los casos de portadores del virus del sida en el año 2006 en España. Si estudiamos durante un período de tiempo determinado el número de casos nuevos de portadores del virus del sida estaríamos realizando un estudio de incidencia. Si describiéramos el porcentaje de mortalidad por el VIH-SIDA en España, estaríamos realizando un estudio ecológico.

ESTUDIOS ANALÍTICOS

Hablamos de realización de un estudio analítico cuando evaluamos la posible relación causal existente entre un factor (factores de riesgo, tratamientos preventivos o curativos), y un efecto o una respuesta (enfermedad). Por este motivo, resultan de especial importancia, en este tipo de estudios, las medidas de asociación y la interacción. En la mayoría de los casos, la distribución de la enfermedad está asociada a ciertas variables (en su génesis) pero existe, a su vez, un número de variables que dificultan el análisis de la relación causal.

La relación que tienen los sujetos en estudio con el factor que deseamos estudiar permite establecer dos grupos claramente diferenciados en este tipo de estudios; cuando el investigador controla el factor de estudio y decide qué sujetos recibirán la intervención y de qué forma, siguien-

do un protocolo preestablecido, hablaríamos de estudios experimentales, que por definición presentan carácter prospectivo (estos estudios se analizarán en el siguiente capítulo). Si el investigador se limita a observar, medir y analizar ciertas variables de los sujetos, sin controlar de ninguna manera el factor de estudio, se trataría de estudios observacionales.

Existen dos tipos principales de estudios analíticos observacionales:

- Estudios de cohortes.
- Estudios de casos y controles.

Estudios de cohortes (o de seguimiento)^{1,5,6}

Una cohorte es un grupo de sujetos que comparten una característica común, y que evolucionan juntos a lo largo del tiempo. En epidemiología, la característica común de los sujetos de una cohorte es la presencia o ausencia de un determinado factor, que es objeto de nuestro estudio (factor de exposición). Esta característica permite clasificar a los sujetos que intervienen en el estudio según el grado de exposición en “no expuestos”, “poco expuestos” y “muy expuestos”. Generalmente el investigador clasifica a los pacientes en dos cohortes: la cohorte de expuestos y no expuestos (fig. 2).

El factor de exposición puede definirse de múltiples formas, por ejemplo, pertenecer a un área geográfica determinada (estudio de Framingham)⁷; una cohorte ocupacional, definida como un conjunto de individuos con cierta ocupación o trabajo que se clasifican según el grado de exposición a un factor de riesgo; o características innatas al sujeto, como una determinada fecha de nacimiento o una alteración genética.

Lo más deseable en este tipo de estudios es que las dos cohortes (expuestos y no expuestos) sean lo más similares posible, y la diferencia principal entre ellas radique en la exposición, ya que el investigador no controla ni el factor en estudio ni otros factores o variables que podrían estar asociados a la ocurrencia del evento. Supongamos un estudio sobre intoxicación en una fábrica de pinturas, donde los individuos expuestos tienen edades comprendidas entre 18 y 45 años, si el investigador desea seleccionar el grupo de comparación, es decir la cohorte de no expuestos, entre los trabajadores de las oficinas de dicha fábrica

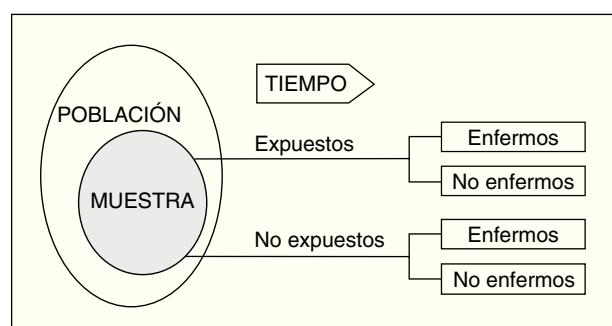


Figura 2. Esquema estudio de cohortes.

(que no están en contacto con los productos tóxicos) deberá elegir una cohorte que pertenezca al mismo grupo de edad que los expuestos.

Si los individuos de ambos grupos no son comparables, estaríamos cometiendo un sesgo de selección⁸. La forma de evitarlo es establecer criterios de selección y exclusión estrictos, que aseguren que los sujetos de ambos grupos tengan la misma probabilidad de presentar el evento. Por este motivo, es importante la selección del grupo control (no expuestos).

Cuando la población en estudio está constituida por una mezcla de personas expuestas y no expuestas, las comparaciones se realizan dentro de la propia población, estableciendo comparación interna (fumadores frente a no fumadores de la Comunidad de Madrid). Otra posibilidad es definir la cohorte expuesta y que el investigador seleccione una cohorte no expuesta de características similares, estableciendo una comparación externa (técnicos de radiodiagnóstico frente a técnicos de anatomía patológica). Se trata de grupos de sujetos seleccionados de forma independiente que no constituyen una cohorte o población general. Cuando el investigador identifica y sigue a una cohorte expuesta, y compara la frecuencia de aparición de la enfermedad con la observada en la población general, se dice que realizamos estudios de comparación con la población general (fumadores de la Comunidad de Madrid frente al total de la población de esta comunidad).

Otra posible causa de sesgo de selección en estos estudios son las pérdidas de pacientes durante el seguimiento. Si los sujetos abandonan el estudio por variables relacionadas con el factor de exposición o con la variable respuesta, los resultados estarían sesgados.

Los estudios de cohortes también pueden verse afectados por el sesgo de información, debido a errores en la medida. Se produce cuando la vigilancia para detectar la enfermedad sobre los sujetos expuestos y no expuestos es diferente. Igualmente, el hecho de que el investigador conozca si el individuo está expuesto o no puede influir en el diagnóstico de la enfermedad.

Respecto a la relación temporal existente entre el inicio del estudio y el momento en el que se presenta el desenlace de interés (enfermedad, muerte), el investigador se encuentra, principalmente, con dos situaciones:

1. Que el evento no haya ocurrido en el momento en el que se inicia el estudio. En este caso, el investigador forma dos grupos de sujetos (expuestos y no expues-

Tabla 1. Tabla 2 × 2 en los estudios de cohortes

	Enfermos	Sanos
Expuestos	a	b
No expuestos	c	d

tos), y los sigue durante un período de tiempo para evaluar la ocurrencia del evento, determinando la incidencia del desenlace de interés en cada uno de los grupos. Este tipo de diseño se denomina estudio de cohortes prospectivo.

2. Que tanto la exposición, como el evento, ya hayan ocurrido en el momento del inicio del estudio. El seguimiento de los sujetos se reconstruye a través de registros históricos, por lo que se necesitan fuentes de información válidas y fiables para obtener datos tanto sobre la exposición, como sobre el evento. Se denomina estudio de cohortes retrospectivo o cohortes históricas.

Los estudios analíticos pretenden medir la relación o fuerza de asociación existente entre el factor de exposición y la causa estudiada, para ello emplean las medidas de asociación. Los estudios de cohortes pueden aportarnos información, por una lado, sobre la incidencia o número de casos nuevos de la enfermedad en el grupo de expuestos y de no expuestos, y por otro lado, nos dan una medida de la magnitud de la asociación entre el factor de exposición y la variable respuesta. Supongamos que la incidencia de determinada enfermedad al finalizar el estudio es mayor en el grupo de expuestos que en el grupo de los no expuestos. Podemos, entonces, concluir que existe asociación estadística entre el factor de exposición y la incidencia de la enfermedad. Esta asociación se cuantifica y se denomina riesgo relativo (RR), que estima el riesgo de los sujetos expuestos a presentar la enfermedad en relación a los no expuestos.

Otras medidas de asociación para este tipo de estudios son el riesgo atribuible, que se define como la diferencia entre la incidencia en expuestos y no expuestos, y la fracción de riesgo atribuible o proporción de casos de la enfermedad que son debidos a la exposición, y se calcula como RR-(1/RR)*100 (tabla 1).

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia expuestos}}{\text{Incidencia no expuestos}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Las principales ventajas y limitaciones que aporta este tipo de estudios, se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Principales ventajas y limitaciones de los estudios de cohortes

Ventajas	Limitaciones
Diseños útiles para el estudio de exposiciones raras	No sirven para el estudio de enfermedades raras ni con un largo período de latencia
Permiten estudiar varios efectos de una misma exposición	El seguimiento de cohortes prospectivas es costoso en tiempo y en dinero
Permiten conocer la relación o secuencia temporal entre causa y evento	En cohortes retrospectivas, la validez está afectada por la fiabilidad de las fuentes disponibles
Sirven para medir incidencia	Validez interna limitada por los sesgos de selección e información

Estudios de casos y controles^{1,9,10}

En este tipo de diseño la selección de la población de estudio se basa en la presencia o ausencia del evento en estudio (enfermedad). El investigador forma dos grupos de individuos: los casos, o conjunto de individuos con la enfermedad o variable de interés y los controles, o conjunto de sujetos libres de dicha enfermedad o variable y, posteriormente, investigará sobre la exposición en ambos grupos. Todos los datos correspondientes a la exposición son recogidos *a posteriori*, lo que constituye un riesgo de que los sujetos aporten, intencionadamente o no, una información errónea. Éste es el denominado sesgo de memoria (fig. 3).

Es especialmente importante el establecimiento de criterios específicos para la definición tanto de los casos como de los controles. Para seleccionar los casos, la enfermedad o evento tiene que estar correctamente definida, valorando todos los posibles criterios de inclusión; además, es conveniente tener en cuenta que este grupo incluya sujetos que potencialmente hayan podido estar expuestos al factor estudiado. El grupo de los controles debe ser comparable al de los casos, es decir, ambos grupos deben ser homogéneos respecto a ciertas características, por ejemplo el sexo, la edad, su lugar de residencia y presentar la misma probabilidad que éstos de haber estado expuestos. Hay que tener en cuenta que el grupo control debe ser representativo de la población de la que proceden los casos, eligiendo un grupo que pertenezca a la misma población de referencia, o a una con características similares. Por ejemplo, si se identifican como casos a los sujetos diagnosticados de cáncer de pulmón en un hospital durante un año, sería conveniente seleccionar el grupo control entre la población atendida en dicho hospital que no fue diagnosticada de dicha enfermedad. Cuando la selección de los dos grupos no es correcta, se produce sesgo de selección⁸.

En los casos en los que la exposición está asociada a una mayor probabilidad de que se detecte la enfermedad, el estudio también podría resultar sesgado (sesgo de detección). Es el caso de tratamientos farmacológicos que requieren un seguimiento médico. Los sujetos sometidos a estos tratamientos estarán sometidos a mayor

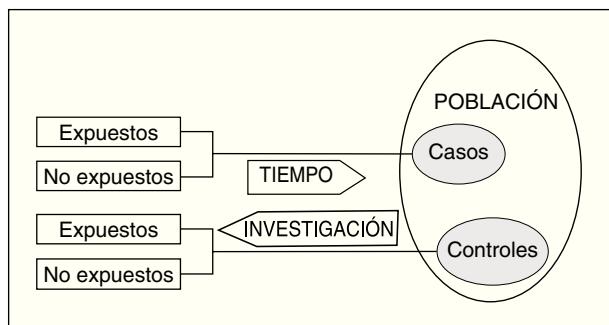


Figura 3. Esquema estudio de casos y controles.

vigilancia médica, y por tanto, la probabilidad de diagnosticar la enfermedad será mayor en los casos que en los controles.

En los estudios casos-control se analiza la relación entre el factor o factores de riesgo y la enfermedad comparando la frecuencia de exposición entre los casos y los controles, permitiendo así investigar asociaciones entre una exposición y una enfermedad. Esta asociación se cuantifica con el cociente de *odds* o la *odds ratio* (OR), que compara la *odds* de una exposición a un factor de riesgo (número de expuestos con respecto al número de no expuestos) entre los casos y los controles.

La OR se define como una estimación del riesgo, la razón de *odds* de desarrollar una enfermedad. Permite comparar el nivel de exposición en los enfermos (casos) con el equivalente en los controles (no enfermos). Si aplicamos formulación matemática, se convierte en razón de productos cruzados (tabla 3).

$$OR = \frac{Odds_{exp/casos}}{Odds_{exp/controles}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \square d}{b \square c}$$

La OR puede tomar los siguientes valores:

- OR superior a 1: la exposición en los casos es más frecuente que en los controles, por lo que el factor de exposición se comporta como un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad en estudio.

- OR igual a 1: no existe asociación entre el factor y la enfermedad estudiados.

- OR inferior a 1: la exposición ha sido más frecuente en el grupo control que no ha enfermado, por lo que el factor en estudio ha actuado como factor de protección.

Las principales ventajas y limitaciones de este tipo de estudios, se resumen en la tabla 4.

Tabla 3. Tabla 2 × 2 en los estudios de casos y controles

	Casos	Controles
Expuestos	a	b
No expuestos	c	d

Tabla 4. Principales ventajas y limitaciones de los estudios de casos y controles

Ventajas	Limitaciones
<p>Requieren menos recursos económicos y de tiempo para su realización</p> <p>Especialmente útiles en enfermedades raras, o con un largo período de latencia</p> <p>Permiten analizar en un mismo estudio varios factores etiológicos de la enfermedad</p>	<p>Resultan ineficientes para exposiciones raras</p> <p>No permiten calcular medidas de incidencia de la enfermedad</p> <p>La relación temporal entre la causa y el efecto puede resultar difícil de establecer</p> <p>Suelen estar afectados por los sesgos de selección y memoria</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Argimon JM, Jiménez J. Objetivo del estudio. En: Edide SL, editor. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 3^a ed. Madrid: Elsevier; p. 125-31.
2. Ahlbom A, Norell S. *Introduction to modern epidemiology*. 2^a ed. Boston: Epidemiology Resources Inc.; 1990.
3. Rothman KJ, Greenland S. Types of epidemiologic studies. En: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern epidemiology*. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott Raven Publisher; 1998. p. 67-78.
4. Tapia Granados JA. Medidas de prevalencia y relación incidencia-prevalencia. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:216-8.
5. Cummings SR, Newman TB, Hulley SB. Designing an observational study: cohort studies. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman RB, editors. *Designing clinical research: An epidemiologic approach*. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 95-105.
6. Organización Internacional del Trabajo. *Encyclopedia de salud y seguridad en el trabajo*. 3^a ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2001. Disponible en: <http://www.mtas.es/insht/EncOIT/Index.htm>
7. Dawber TR. *The Framingham Study: The epidemiology of atherosclerotic disease*. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
8. Martín JLR, Tobias A, Seoane T, editores. *Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida: el concepto salud a través de la síntesis de la evidencia científica*. 1^a ed. Toledo: Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM); 2006.
9. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Designing an observational study: cross-sectional and case-control studies. En: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman RB, editors. *Designing clinical research: an epidemiologic approach*. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 95-105.
10. Lasky T, Stolley PD. Selection of cases and controls. *Epidemiol Rev*. 1994;16:6-17.