

ANEXO I - Conceptos Básicos de Epidemiología Clínica

Este anexo tiene por objetivo proporcionar información básica y un resumen de los métodos utilizados en los estudios epidemiológicos, de modo a llevar el lector a entender mejor las investigaciones realizadas en el área de exposición a campos electromagnéticos no ionizantes y la salud humana (capítulo II):

Hay cuatro tipos principales de enfoques metodológicos en los estudios analíticos:

- cohortes
- de casos y controles
- caso-cohorte
- transversal.

Todos esos también pueden ser clasificados como **prospectivos** o **retrospectivos**, es decir, pueden analizar y comparar las personas que han estado expuestas a un agente del medio ambiente segundo los datos de casos anteriores al inicio del estudio (también llamado el enfoque histórico), o los datos se recogen a medida en que avanza el estudio (también llamado el enfoque actual), respectivamente.

Los **estudios de cohortes** recogen sus datos de forma simultánea en dos o más grupos (llamados de cohortes) definidos de acuerdo con la variable de exposición. Todos los grupos se componen de sujetos inicialmente sanos, procedentes de la población por muestreo, y son seguidos durante un período de tiempo. El primer grupo consiste de personas que sin duda han sido o están siendo expuestas a un agente ambiental hipotéticamente implicado en la aparición de una o más enfermedades (llamados de desfechos, o resultados, *outcomes*, en inglés). El segundo grupo (la cohorte de controles) se compone de individuos con características similares a las del primer grupo, pero que no se conoce o no están expuestos al agente de medio ambiente que se enfoca. En pocas palabras, el hecho que el participante ha estado continuamente expuesto a un agente ambiental o no es lo que define la cohorte a que pertenece.

El objetivo de los estudios de cohortes, por lo tanto, es comparar la incidencia de los resultados (el número de nuevos casos que se presentan en un determinado período de tiempo en cada grupo) entre estos dos grupos: los individuos que estuvieron expuestos, y los que no estuvieron expuestos. La extensión de la enfermedad en los estudios de cohorte es la tasa de incidencia, que es la proporción de individuos que desarrollan la enfermedad dentro de un período de tiempo determinado (el número de individuos enfermos, dividido por el número de persona-años de observación). Las tasas de incidencia, después de terminar el período de observación, se calculan por separado para los grupos de sujetos expuestos y no expuestos y se compararon estadísticamente. La medida de asociación entre la exposición y la enfermedad en los estudios de cohortes es el riesgo relativo (RR). El riesgo relativo se obtiene dividiendo la tasa de incidencia del grupo de individuos expuestos por la tasa de incidencia en el grupo control (individuos no expuestos). Un RR de 1,0 significa que la tasa de incidencia es igual entre las personas

expuestas y no expuestas e indica una falta de asociación entre la exposición y la enfermedad, es decir, el hecho de exponer a personas al agente de medio ambiente no afecta la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Si el RR es menor que 1, esto significa que la tasa de incidencia de la enfermedad entre los trabajadores expuestos es menor que entre los no expuestos, mientras que un RR por encima de 1,0 indica que las personas están expuestas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad que las personas no expuestas. La magnitud del RR muestra la fuerza de asociación entre la exposición y la enfermedad. Por lo general, se calcula un intervalo de confianza para una probabilidad, es decir, la probabilidad de que el RR se observó dentro de un cierto rango de valores. El IC muestra la precisión de la estimación de la población que se hace de los RR.

Los **estudios de casos y controles**, por otra parte, hacen uso de un enfoque con una lógica inversa de las cohortes, y comienzan por el conocimiento de las personas que tienen o no un desfecho de salud considerado, la meta es recaudar el mayor número de estas personas que desarrollaron la enfermedad (llamado el grupo de casos) y determinar cuantos de ellos fueron efectivamente expuestos a el agente ambiental. Para tener una comparación, las personas que no sufrieran la enfermedad (grupo control), son también evaluadas cuanto a su exposición a el agente ambiental. Los grupos de casos y controles suelen ser pareados (es decir, seleccionados por tener características similares), de acuerdo a una serie de variables que se consideran importantes.

En este tipo de estudio no es posible calcular una tasa de incidencia de la enfermedad en comparación ya que comienza con personas enfermas como definición de los grupos casos y grupos controles. Por lo tanto, se utiliza otra medida de asociación, que es la **razón de chances** (*odds ratio*, en Inglés). El *odds ratio* (OR) es generalmente una buena estimación del riesgo relativo para las enfermedades raras, y se obtiene dividiendo-se la probabilidad (*odds*) de la exposición en los individuos que desarrollaron la enfermedad (casos), por la probabilidad de exposición en los individuos que no estaban enfermos. Así como en el RR, la OR con un valor de uno indica que no hay asociación entre la enfermedad y la exposición. Valores menores o mayores que uno indican una asociación negativa o positiva, respectivamente.

Ambos enfoques tienen sus propios problemas metodológicos en términos de las variables de confusión, las fuentes de sesgo, la cuantificación del grado verdadero de exposición, la identificación de efectos, etc, a fin de calificar la pertinencia científica y solidez de las pruebas procedentes de estudios epidemiológicos.

Dado que se trata esencialmente de los métodos de observación, son potencialmente sujetos a los efectos de factores externos que pueden sesgar los resultados. Las variables de confusión se refieren a cualquier variable de estudio, al mismo tiempo es un factor de riesgo para la enfermedad en estudio y se asocia con la exposición en estudio, pero no es una de sus consecuencias (Meirik, 2007). Hay varias maneras de controlar o ajustar factores de confusión como la estratificación (es decir, una subdivisión en grupos según la presencia o ausencia de estos factores), la aleatorización (se espera que distribuya las variables de confusión que no se conocen entre las distintas cohortes), el análisis multivariado (que toma en cuenta estas variables en el modelo estadístico), y finalmente, una estrategia de apareamiento, es decir, de ver que los sujetos de ambos grupos de comparación sean lo más similares posible entre si cuanto a todas las variables conocidas, a excepción de las variables de estudio, como la edad y el sexo.

El sesgo, por el contrario, es un error sistemático en el diseño, conducción, o análisis de un estudio que provoque una estimación errónea del efecto de la exposición sobre el riesgo de la enfermedad. Hay varias fuentes de sesgo en los estudios epidemiológicos,

como el sesgo de selección, sesgo de recuerdo, sesgo, la representación, etc

Los sesgos y las variables de confusión son potencialmente presentes en un estudio y deben ser identificados y comprendidos lo mas temprano posible en el diseño de las observaciones, para que sean compensadas o pos-ajustadas con el fin de evitar la distorsión de las inferencias estadísticas que inevitablemente surgirán, e que podrían eventualmente invalidar algunas o todas las conclusiones del estudio.

La decisión de utilizar los estudios de cohortes o de casos/controles depende de muchos factores y es un problema complejo (Meirik, 2007). Los estudios de cohorte son las investigaciones de la exposición de RF y la salud metodológicamente más sólidas, pero presentan algunos problemas, tales como la necesidad de un gran número de participantes cuando se investiga una enfermedad con una prevalencia muy baja, y son difíciles de realizar cuando hay una latencia muy larga entre la exposición y la aparición de la enfermedad, cuando hay cambios en los patrones de exposición durante el período de recolección de los datos, y cuando hay una alta tasa de pérdida de seguimiento de los participantes. Todo esto también hace que los estudios de cohortes duren mucho tiempo e sean muy caros.

La mayoría de estudios epidemiológicos sobre RF y salud adopta un diseño de casos y controles (Leitgeb, 2006), como en el famoso Proyecto Interphone. La razón es que los estudios de casos y controles son más fáciles, más rápidos y menos costosos de realizar, se pueden estudiar las enfermedades raras con latencias largas, y puede trabajar con un número menor de casos y controles. Sin embargo, también tienen algunas desventajas para la investigación de la exposición a RF: son muy afectados por varios sesgos, tales como los de notificación, de memoria y de selección. Los errores sistemáticos suelen ser más altos, sobre todo en estudios retrospectivos, que son la mayoría, y sufren de serios problemas de validación de la intensidad de la exposición en el pasado, pues a menudo es difícil o imposible de resolver de manera adecuada.

Por último, la inducción de las relaciones causales entre los estudios estadísticos epidemiológicos implica una serie de requisitos (Hill, 1969). Según lo descrito por este científico, Bradford Hill, son nueve:

1. Fuerza de la asociación;
2. Consistencia intra-e inter-estudios;
3. Especificidad la asociación;
4. Secuencia temporal (procesión de causa y efectos);
5. Existencia una relación dosis-respuesta;
6. Plausibilidad biológica, física y química;
7. Coherencia biológica;
8. Apoyo por los datos experimentales;
9. Analogía con otras asociaciones similares en las relaciones de causa-efecto.

A este respecto, Bradford Hill declaró que *"ninguno de mis nueve puntos aporta pruebas irrefutables a favor o en contra de la hipótesis de causa-efecto y no se puede exigir eso como condición sine qua non"*.

ANEXO II: Conceptos básicos en el diseño de estudios experimentales

A diferencia de los estudios epidemiológicos, los estudios experimentales permiten manipular las variables independientes de estudios. En el campo de CEM y salud humana, hay varias abordajes experimentales *in vitro* e *in vivo*, incluso los experimentos con seres humanos (estudios de desafío), que tienen como objetivo probar la existencia de una relación de causa y efecto. Sus métodos son más simples y más robustos con respecto a los sesgos, controles y otras cuestiones metodológicas.

Las investigaciones más comunes en biología experimental utilizan los siguientes tipos de diseños:

Diseños de auto-control: este tipo de experimento, se registra una línea de base de la variable dependiente, en condiciones normales, con todas las asignaturas en el patrón de la misma situación. Luego, los sujetos experimentales son expuestos a agentes ambientales (por ejemplo, RF emitidos). La variable dependiente se mide otra vez y se comparan estadísticamente con el período anterior a la intervención (línea base). Por lo tanto, los sujetos son los controles por sí mismo, lo que facilita la comparación de pares o comparaciones antes y después de la irradiación. Este tipo de diseño proporciona una evidencia no muy fuerte, ya que algunas variables no controladas pueden actuar al mismo tiempo con la radiación. Los sesgos también puede ocurrir para tratar de influir en un post-hoc puede ser operativo y es difícil de detectar.

Diseños controlados: en este tipo de experimento se logra una mayor fuerza de evidencia, añadiéndose a el grupo experimental un grupo control distinto, que debe ser lo más similar posible al grupo experimental, con la excepción de que no reciben la intervención experimental, o ella es ficticia. El poder estadístico es también mucho mayor que en los dibujos de auto-control, pero puede haber diferencias no deseadas entre los grupos experimental y control (por ejemplo, un ruido imperceptible de acompañamiento cuando se inicia la irradiación de RF efectiva, pero no en el grupo ficticio).

Diseño aleatorio y ciego: se trata de un diseño experimental que añade una mejora considerable con el fin de evitar el sesgo de selección, al adicionarse un procedimiento de aleatorización (los sujetos son asignados al azar a al grupo experimental o de control), y el uso de ceguera, que puede ser simple o doble. En el primer caso, el experimentador no sabe que grupo de sujetos se está evaluando. En el segundo, si el sujeto es humano, no sabe a qué grupo pertenece: el experimental o el control.

Diseño cruzado: para evitar los efectos de confusión de las diferentes variables están presentes en los grupos experimentales y de control, y con el fin de mantener el poder estadístico y la comodidad de los diseños controlados, los diseños cruzados alternativamente presentan los sujetos a las condiciones experimentales y de control, siempre que se le da tiempo suficiente para que los efectos experimentales, en su caso, terminen de sufrir sus efectos potenciales. Este diseño tiene problemas si los efectos sobre la variable de estudio son irreversibles o tardan mucho tiempo en desaparecer.