

1.1

Generalidades de la epidemiología

A. Rodríguez Cobo



CONTENIDOS

Objetivos de aprendizaje

Concepto y definición de epidemiología

Historia de la epidemiología

Eventos centrados en el paciente

Bases científicas de la medicina clínica

- Epidemiología clínica
- Ciencias clínicas
- Medicina basada en la evidencia
- Investigación en servicios de salud
- Ciencias biológicas

Medicina basada en la evidencia

Investigación

- Problema
- Pregunta
- Hipótesis
- Diseño y ejecución del experimento
- Análisis de datos y extracción de conclusiones
- Comunicación de los resultados
- Integración a la práctica clínica

Causalidad

Variable, muestra y población

Tipos de estadística

Sesgos y error aleatorio

Validez interna y externa

Definición de casos (anormal) y controles (normal)

Conclusiones

Bibliografía



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Recordar los principales conceptos relacionados con la epidemiología.
- Identificar los eventos más importantes que han ocurrido a lo largo de la historia.
- Comprender las bases científicas de la medicina clínica.
- Conocer y aplicar la medicina basada en la evidencia.
- Entender los pasos necesarios para realizar una adecuada investigación.
- Dominar los conceptos de *causalidad*, *variable*, *muestra* y *población*.
- Entender los tipos de estadística, sesgo y error aleatorio.
- Descubrir los conceptos de *validez interna* y *externa* y el concepto de *casos* y *controles*.

CONCEPTO Y DEFINICIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA

Desde tiempos inmemoriales, el hombre convive con enfermedades y catástrofes, por lo cual, el estudio de sus efectos sobre la vida ha sido continuo y paralelo al desarrollo de la Humanidad. Al principio, eran aproximaciones intuitivas y empíricas basadas en la descripción de hechos y fenómenos. Posteriormente, se recurrió a la observación y sistematización del análisis mediante la aplicación de reglas o fórmulas matemáticas. Actualmente, el desarrollo es tan complejo que es prácticamente imposible concebir las ciencias de la vida sin una aproximación epidemiológica basada en la bioestadística. En otras palabras, un médico o un investigador que desee conocer e interpretar la realidad así como extraer conclusiones válidas **debe tener una robusta formación en epidemiología y bioestadística, por lo que será capaz de evaluar apropiadamente las fuentes del conocimiento (p. ej., estudios clínicos, estudios experimentales, etc.)**. De no tenerla, estará condenado a confiar sus conocimientos a la interpretación de terceras personas.

La palabra *epidemiología* deriva del griego *epi*, que significa «relativo a»; *demós*, que significa «población» o «gente», y *logos* que significa «ciencia» o «tratado». La definición de epidemiología ha ido variando conforme la ciencia ha ido avanzando. Aquí se recogen algunas de las principales definiciones:

- «Ciencia de las enfermedades infecciosas entendidas como fenómeno de masas dedicada al estudio de la historia natural de las mismas», Wade Hampton Frost (1927).
- «Estudio de la frecuencia, distribución y determinantes de los estados o acontecimientos relacionados con la salud en poblaciones específicas y la aplicación de este estudio al control de los problemas sanitarios», MacMahon (1976).
- «Razonamiento y método propios del trabajo objetivo en medicina y en otras ciencias de la salud, aplicados a la descripción de los fenómenos de salud, la explicación de su etiología y la búsqueda de métodos de intervención más eficaces», Lilinfield (1977).
- «Estudio de la distribución y los determinantes de los estados o acontecimientos relacionados con la salud de determinadas poblaciones; y la aplicación de este estudio al control de los problemas sanitarios», Last (1989).
- «El estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud», Organización Mundial de la Salud (OMS).

HISTORIA DE LA EPIDEMIOLOGÍA

Como se mencionó en el apartado **Concepto y definición de epidemiología**, la epidemiología «convive» con el ser humano prácticamente desde el inicio de su historia. La epidemiología ha avanzado conforme se identifican nuevos problemas y sus conclusiones influyen drásticamente en la práctica médica. En la

presente sección se describirán algunos de los más emblemáticos ejemplos de cómo la epidemiología permitió resolver problemas del ser humano.

Uno de los primeros ejemplos de epidemiología aplicada puede apreciarse en el Libro de Daniel (1:12-15) del Antiguo Testamento. Allí se incluye la siguiente frase: «Te ruego que hagas la prueba con tus sirvientes por diez días y les des legumbres a comer y agua a beber. Compara luego sus rostros, con los rostros de los muchachos que comen de la ración de la comida del rey [...]». En este breve extracto se puede apreciar cómo se comparan dos grupos de individuos que difieren en una única intervención (la alimentación) y se observa un evento (los rostros). Hoy en día, esta acción se describiría como un estudio de cohortes.

El papiro Ebers es uno de los más antiguos tratados médicos y de farmacopea conocidos. Fue redactado en el antiguo Egipto, cerca del año 1500 a. C. y fechado en el año 8º del reinado de Amenhotep I de la dinastía XVIII. En el mencionado papiro se incluye la primera referencia conocida sobre un brote, se describen algunos conceptos de toxicología, se mencionan numerosas enfermedades y se propone al corazón como el centro del sistema sanguíneo. Siglos después, Hipócrates (460-385 a. C.), considerado el padre de la Medicina, fue el primero en buscar de una forma relativamente sistematizada el origen de las enfermedades. Propuso que «para conocer la salud y la enfermedad es necesario estudiar al hombre en su estado normal y en relación con el medio en que vive, e investigar, al mismo tiempo, las causas que han perturbado el equilibrio entre el hombre y ese medioambiente». Adicionalmente, utilizó por primera vez los términos: *epidémico* (padecimiento no propio del lugar) y *endémico* (padecimiento propio del lugar). En el siglo XVI, Girolamo Fracastoro (1478-1553 d. C.) publicó el libro titulado *De contagione et contagiosis morbis*, donde describió todas las enfermedades consideradas infecciosas en ese momento y distinguió el concepto de *infección* como causa, y *epidemia* como consecuencia. Además, propuso tres formas de contagio:

- a) Contacto directo (contacto físico entre una persona infectada y una persona susceptible no infectada).
- b) Transmisión por fómites (mediante objetos carentes de vida o sustancia que, si se contamina con algún patógeno viable, es capaz de transferir a este patógeno de un individuo a otro).
- c) Inspiración de aire o miasmas (inhalación de partículas infectadas de una determinada enfermedad).

John Graunt (1620-1674 d. C.), estadístico inglés y autor del libro *Natural and Political Observations Made upon the Bills of Mortality*, en 1662, fue el primero en estudiar las causas de muerte y las diferencias entre las zonas urbanas y rurales de Londres. Destacó por ser el primero en concluir que nacían más hombres que mujeres, que existía una clara variación estacional en el patrón de muertes y que el 36% de los nacidos vivos morirían antes de los 6 años de vida. Basándose en el conocimiento actual, pueden parecer datos fáciles de obtener y conclusiones triviales; sin embargo, en su tiempo constituyeron una real revolución del conocimiento médico. Dos siglos después, John Snow (1813-1858 d. C.), médico inglés considerado el padre de la epidemiología moderna, fue el primero en aplicar la sistematización del análisis para la resolución de un problema sanitario específico. El problema se le planteó en el año 1854, en el barrio del Soho en Londres. Allí se produjo un brote de cólera que culminó con el fallecimiento de al menos 700 personas en apenas una semana. John Snow, identificó el problema y se le ocurrió marcar sobre un mapa cada uno de los casos, es decir, georreferenciar los casos. Observó que la gran mayoría de los fallecimientos habían ocurrido en una pequeña área de medio kilómetro de diámetro alrededor de una bomba de agua. Tal observación le llevó a elaborar una hipótesis: «el cólera se transmite mediante la ingesta de agua contaminada proveniente de esa determinada bomba de agua» y recomendó a las autoridades clausurar el pozo contaminado. Las autoridades, en un primer momento, consideraron insuficientes sus argumentos y desestimaron su solicitud. John Snow recurrió nuevamente a la observación y encontró un paciente con cólera que no estaba cerca del pozo, por lo cual constituía un caso inusual o raro (actualmente lo llamaríamos *outlier*). Tras reanalizar ese inusual caso, encontró que a esa persona le gustaba tomar el agua del pozo que Snow consideraba que estaba contaminado y que su hijo todos los días le enviaba esa agua. En suma, encontró una explicación biológicamente posible para ese inusual caso. Con este nuevo argumento, nuevamente se dirigió a las autoridades y así logró que se clausurase el pozo de agua. Bastaron pocos días para que el brote infeccioso comenzase a extinguirse.

Otro ejemplo destacable se presentó a finales del siglo XIX. En 1914, el Dr. Joseph Goldberger comenzó a investigar el origen de la pelagra, enfermedad cuya vía de transmisión se sospechaba que era infecciosa. Lo primero en observar fue una incongruencia, dado que se suponía que la transmisión era infecciosa, pero el contacto con enfermos no suponía un factor de riesgo (p. ej. las enfermeras que atendían a los pacientes no se enfermaban). Además, observó dos aspectos: uno, que era más frecuente en zonas rurales y pobres que en las urbanas con mayor poder adquisitivo, y dos, que las enfermeras tenían una dieta más selecta y variada que los institucionalizados, dado que estos, al ser pobres, habían reducido el consumo de alimentos como la carne, huevos, leche y legumbres, debido al aumento en el precio de estos víveres y se habían centrado en el consumo de maíz, verduras y tocino. En función de esas observaciones, planteó la hipótesis de que el origen de la enfermedad podría estar en el déficit de niacina (vitamina B₃). Al igual que en el ejemplo previo, expuso sus resultados y no logró convencer a las autoridades. Para demostrar que estaba en lo cierto, realizó dos intervenciones:

- En dos orfanatos de Misisipi cuya prevalencia de niños con pelagra era muy elevada, enriqueció la dieta con niacina y limitó la ingesta de maíz. Observó que desde su intervención no se produjo ningún nuevo caso de pelagra. Posteriormente comparó sus resultados con los resultados de otro orfanato en el cual no se había realizado ninguna intervención. Observó que la recurrencia de pelagra en los orfanatos que no habían recibido la intervención se mantuvo. En suma, concluyó que el cambio dietético prevenía de la aparición de nuevos casos de pelagra.
- A 11 prisioneros sanos les aplicó durante 6 meses una dieta baja en niacina y comparó la incidencia de enfermos respecto al resto de los presos alimentados normalmente. Observó que en el primer grupo, 6 habían contraído la pelagra mientras que no enfermó ninguno en el segundo.

Basándose en las dos intervenciones antes descritas se pudo demostrar que la hipótesis de transmisión infecciosa era errónea siendo la nutrición correcta.

Otro fascinante ejemplo fue publicado por Bigelow y Lombard del Departamento de Salud Pública de Massachusetts. En el año 1933, en el *Cancer and Chronic Diseases*, reportaron la asociación entre el consumo de tabaco y el riesgo de cáncer en la cavidad oral. Unos años más tarde, en 1950, Richard Doll y Austin Bradford Hill demostraron que el riesgo de contraer cáncer de pulmón era mayor en los fumadores que entre los no fumadores y que esta asociación era proporcional al número de cigarrillos fumados. Paralelamente, el Dr. Ancel Keys, en 1952, reportó que la mortalidad de causa cardíaca era mayor en las poblaciones con dietas ricas en grasa y con mayores niveles de colesterol sanguíneo. Un año después, Jerry Morris observó que las personas que tenían un trabajo que requería un mayor esfuerzo físico tenían una menor mortalidad por enfermedades coronarias que el resto de la población.

En suma, a través de los ejemplos precedentes se ha evidenciado la enorme relevancia que ha tenido y tiene la epidemiología en el conocimiento médico. También permite reafirmar uno de los primeros enunciados, que tal vez haya «sonado» un poco exagerado, pero que como médicos clínicos e investigadores que somos, estamos convencidos de que es así: **un médico o un investigador que desee conocer e interpretar la realidad así como extraer conclusiones válidas debe tener una robusta formación en epidemiología y bioestadística, por lo que será capaz de evaluar apropiadamente las fuentes del conocimiento (ej. estudios clínicos, estudios experimentales, etc.). De no tenerla, estará condenado a confiar sus conocimientos a la interpretación de terceras personas.**

EVENTOS CENTRADOS EN EL PACIENTE

En medicina los eventos o desenlaces, en inglés llamados *outcomes*, son aquellas variables que se miden u observan en un estudio. Su definición también ha variado conforme la ciencia ha avanzado:

- «Son los efectos o resultados que se consiguen con determinadas estructuras y procesos, en lo referente a la salud del paciente», Avedis Donabedian (siglo XX).
- «La variable estudiada en un experimento», R. Marks (1982).
- «Indicador de la efectividad de las medidas de salud pública en los pacientes», Rognehaugh (2002).

Los eventos centrados en el paciente son los acontecimientos relacionados con la salud de los individuos que se consideran pertinentes desde el punto de vista sanitario. Se pueden recordar mediante la mnemotecnía «5D»:

- **Death (muerte)**: posiblemente sea el evento más relevante y objetivo.
- **Disease (enfermedad)**: se define como «la alteración o desviación del estado fisiológico de una o varias partes del cuerpo, por causas, en general, conocidas, manifestadas por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible» (OMS).
- **Discomfort (malestar)**: la sensación de falta de bienestar o enfermedad.
- **Disability (incapacidad)**: la carencia de condiciones, cualidades o aptitudes.
- **Dissatisfaction (descontento)**: insatisfacción.

Desde un punto de vista pragmático, puede afirmarse que al clínico lo que le interesa son las variables asociadas a alguna de las 5D. Es decir, al médico clínico le interesan procesos, variables, biomarcadores, síntomas, signos o cualquier otro elemento que pueda utilizar si se asocia (incrementando o reduciendo la probabilidad) de modificar alguna de las 5D. Por ejemplo, la procalcitonina es un biomarcador cuyo origen no se conoce por completo; sin embargo, se utiliza muy frecuentemente, pues su elevación se asocia a un mayor riesgo de infecciones (*disease*).

La epidemiología muy frecuentemente se confunde con la estadística; no obstante, son áreas absolutamente distintas pero complementarias. Como se mencionó previamente, la *epidemiología* es la ciencia de observar, registrar e interpretar, mientras que la *estadística* es la rama de la matemática que utiliza conjuntos de datos para obtener inferencias basadas en el cálculo de probabilidades (Fig. 1.1-1).

BASES CIENTÍFICAS DE LA MEDICINA CLÍNICA

Epidemiología clínica

La epidemiología clínica es una de las ciencias utilizadas por los clínicos para tomar decisiones referidas al cuidado de sus pacientes. La *epidemiología clínica* podría definirse como la ciencia que realiza predicciones respecto a pacientes individuales mediante la observación de eventos en grupos de pacientes similares y usando el método científico para hacer predicciones lo más exactas posibles.

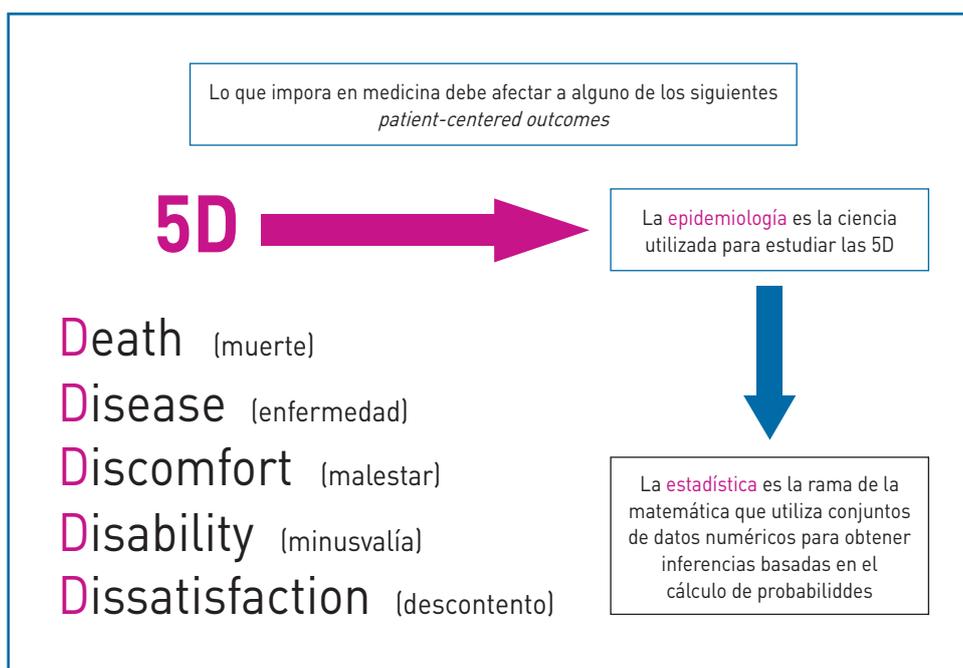


Figura 1.1-1. Epidemiología y estadística.

El término *epidemiología clínica* surgió de la unión de «medicina clínica» y «epidemiología». Es *clínica* debido a que busca responder preguntas clínicas y guiar el proceso de toma de decisiones basándose en la mejor evidencia disponible. Es *epidemiológica* dado que utilizan muchos de los métodos desarrollados por epidemiólogos y extrae las conclusiones del análisis de la población a la cual el individuo pertenece.

Para mejor comprensión de lo expresado anteriormente, se utiliza el ejemplo de un paciente masculino de 60 años de edad, fumador, hipertenso y diabético, que consulta al médico por haber presentado tres horas antes dolor opresivo a nivel precordial con síndrome neurovegetativo. El examen físico es normal y el electrocardiograma muestra depresión del segmento ST de V3-V6. Se administra nitroglicerina sublingual y el dolor se calma, y se normaliza el ST. El médico se enfrenta a una situación compleja en la cual debe responder a un grupo de interrogantes antes de dar esa recomendación:

1. ¿Cuál es la probabilidad de que la coronariografía demuestre lesiones significativas?
2. ¿Qué probabilidad tiene el enfermo de presentar un infarto de miocardio? ¿Cuál es la expectativa de vida de no realizarse la intervención percutánea?
3. ¿Cuál es la probabilidad de que la intervención percutánea mejore la calidad de vida del enfermo y evite nuevos síntomas?

Es indiscutible que en este paciente el diagnóstico exacto (presencia o no de coronariopatía), pronóstico y los resultados de un tratamiento para un paciente específico son dudosos y, por lo tanto, tienen que ser expresados como probabilidades. Además, las observaciones clínicas son efectuadas por médicos con variables destrezas y pueden estar influidas por una variedad de errores sistemáticos que pueden distorsionar la verdadera naturaleza de las afecciones y crear confusión.

La epidemiología clínica, aplicando los términos de normalidad/anormalidad, sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, valores predictivos y estimación de riesgos, por mencionar algunos, permitiría al médico realizar una mejor decisión y utilizar la alternativa del tratamiento más efectiva para el paciente.

Existe un grupo de procesos de interés primario para la epidemiología clínica que son los llamados *eventos centrados en el paciente* (5D). Esta ciencia puede ser aplicada en cualquiera de los niveles de atención del Sistema Nacional de Salud. En la atención primaria, adiestra al médico para efectuar estudios de incidencia y prevalencia, investigaciones de factores de riesgo y factores pronósticos, así como pruebas de cribado. Esto contribuiría a profundizar en el proceso salud-enfermedad y los factores involucrados, toma de decisiones más apropiadas y solución de los principales problemas de salud de la comunidad.

En la atención secundaria y terciaria facilita la evaluación de las pruebas diagnósticas, análisis de factores pronósticos, toma de decisión con respecto al tratamiento más efectivo, efectuar estudio de causalidad, desarrollo de las investigaciones científicas, análisis crítico de la literatura médica y estudios de evaluación económica en salud.

Ciencias clínicas

Desde una aproximación amplia, se denomina *Ciencias clínicas* a disciplina que se encarga de estudiar la semiología de un tema relacionado con la medicina o farmacología. Su aporte a la medicina clínica indudablemente es esencial al permitir comprender procesos clínicos. Algunos ejemplos de ciencias clínicas son la farmacología, la fisiología o la anatomía.

Medicina basada en la evidencia

La medicina basada en la evidencia implica integrar (a) la experiencia clínica del profesional, (b) la historia clínica, las preferencias y los valores del paciente, y (c) la mejor evidencia científica disponible con el propósito de brindar la mejor calidad asistencial. Este concepto será abordado detalladamente más adelante.

Investigación en servicios de salud

Es el estudio de los factores no biológicos (por ejemplo, la formación del personal sanitario, infraestructuras, remuneración, contexto cultural y social, etc.) que influyen en el proceso de salud-enfermedad. Estas diferencias pueden explicar en ocasiones por qué algunas enfermedades presentan distintas 5D (p. ej., mortalidad, prevalencia, secuelas, etcétera) en distintas áreas geográficas.

Ciencias biológicas

Las ciencias biológicas se focalizan en la secuencia de eventos que ocurren en el proceso de paso desde la salud a la enfermedad. Si bien analizar en profundidad las técnicas aplicadas por las ciencias biológicas excede el objetivo del presente tema, se mencionarán las dos aproximaciones principales, holística y reduccionista (Tabla 1.1-1):

- Holística:** el holismo (del griego ὅλος [hólos]: «todo», «por entero», «totalidad») es una posición metodológica y epistemológica que postula cómo los sistemas (ya sean físicos, biológicos, sociales, económicos, mentales, lingüísticos, etc.) y sus propiedades, deben ser analizados en su conjunto y no solo a través de las partes que los componen. Pero aun consideradas estas separadamente, analiza y observa el sistema como un todo integrado y global que, en definitiva, determina cómo se comportan las partes, mientras que un mero análisis de estas no puede explicar por completo el funcionamiento del todo. El holismo considera que el «todo» es un sistema más complejo que una simple suma de sus elementos constituyentes o, en otras palabras, que su naturaleza como ente no es derivable de sus elementos constituyentes. El holismo defiende el sinergismo entre las partes y no la individualidad de cada una. Los análisis del tipo *Genome Wide Approach* (GWA), metabolómica o de proteómica son ejemplos de este tipo de aproximación.
- Reduccionista:** esta aproximación científica postula que un sistema complejo puede ser explicado mediante una simple reducción de este a las partes que lo componen. Por ejemplo, los procesos biológicos son reducibles a la química, y las leyes de la química son explicadas por la física. Este enfoque se basa en dos conceptos:
 - **Ontológicos:** si se sabe la interacción que existe entre diferentes elementos primitivos, se pueden explicar fenómenos más complejos.
 - **Epistemológicos:** las leyes provienen desde niveles más básicos. Es decir, deduce el funcionamiento general mediante el conocimiento de sus partes.

Tabla 1.1-1. Enfoque holístico y reduccionista

	Enfoque holístico Biología de sistemas	Enfoque reduccionista Biología molecular
Objetivo del estudio	Interacciones entre todos los elementos de un sistema	Cada elemento individualmente o en grupos pequeños
Complejidad	Elevada	Baja
Relación entre niveles de organización	Compleja, no lineal. No se puede deducir leyes de niveles inferiores a superiores	Simple y lineal Basada en la ontogenia y epistemología
Visualización	Redes o diagramas	Descripción de las características de cada elemento
Influencia externa	Muy importante, especialmente los ambientales	La menor posible

Adaptada de Cardinal-Fernández P, Nin N, Ruíz-Cabello J, Lorente, JA. Medicina de sistemas: una nueva visión en la práctica clínica. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 444-51.

Un ejemplo de la aproximación reduccionista son los estudios focalizados en una única molécula o proceso fisiopatológico, en el cual se analizan en profundidad sus características.

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

La toma de decisiones en medicina es una de las principales y más frecuentes acciones que todo médico debe realizar de forma diaria. Existen muchas opciones y costumbres por las cuales los clínicos toman sus decisiones (Tabla. 1.1-2). En los últimos años se ha propuesto la medicina basada en la evidencia como la mejor opción entre todas las disponibles. Como siempre ocurre en medicina, es posible que en un futuro el concepto de *medicina basada en la evidencia* sea superado por otros más novedosos, sin embargo, en la actualidad es el de referencia que debe considerarse.

La medicina basada en la evidencia es un enfoque de la práctica médica dirigido a optimizar la toma de decisiones, haciendo hincapié en el uso de pruebas científicas provenientes de investigación correctamente concebida y correctamente llevada a cabo. La medicina basada en la evidencia implica integrar (a) la experiencia clínica del profesional, (b) la historia clínica, las preferencias y los valores del paciente, y (c) la mejor evidencia científica disponible con el propósito de brindar la mejor calidad asistencial.

Gordon Guyatt, acuñó y definió la medicina basada en la evidencia como «un proceso cuyo objetivo es el de obtener y aplicar la mejor evidencia científica en el ejercicio de la práctica médica cotidiana; mediante el uso de las mejores evidencias disponibles en la toma de decisiones sobre el cuidado sanitario de los pacientes».

El proceso de medicina basada en la evidencia puede organizarse en etapas sucesivas:

1. Identificar un problema específico.
2. Formular una pregunta que sea «respondible».
3. Buscar la evidencia disponible sobre dicha pregunta.
4. Evaluar la evidencia de una manera crítica (validez, impacto y aplicabilidad).
5. Integrar la evidencia a la práctica clínica.

Varios de los aspectos o pasos vinculados a la medicina basada en la evidencia pueden aplicarse al proceso de investigación, por lo cual serán analizados en el próximo apartado.

INVESTIGACIÓN

La investigación está íntimamente ligada a la epidemiología desde sus propios inicios. En el siglo XX, tras dramáticas tragedias sanitarias como las malformaciones fetales producidas por la talidomida y otros errores producidos por diferentes fármacos, comenzaron a realizarse los primeros ensayos clínicos. Se introdujo el uso de la aleatorización, el enmascaramiento y el empleo de grupos control como estrategias esenciales para la minimización de los sesgos en los resultados generados.

Tabla 1.1-2. Opciones para la toma de decisiones clínicas

- Medicina basada en la eminencia. Ejemplo: {«Porque soy un académico y lo digo yo»}
- Medicina basada en la vehemencia. Ejemplo: {«Haz esto ya que es bueno, es realmente muy bueno este tratamiento»}
- Medicina basada en la elegancia. Ejemplo: {«Dado que la molécula "X" bloquea la interacción del receptor "J", el fármaco "H" será efectivo»}
- Medicina basada en la providencia. Ejemplo: {«Dios nos ayudará»}
- Medicina basada en la deficiencia. Ejemplo: {«No tomaré ninguna decisión y veré qué pasa»}
- Medicina basada en el nerviosismo. Ejemplo: {«Le pido todo lo que pueda y luego decido»}
- Medicina basada en la autoconfianza. Ejemplo: {«Tengo fe en mí y todo saldrá bien»}
- Medicina basada en la evidencia. Ejemplo: {«Me voy a basar en la integración de la información disponible en las guías clínicas junto con mi experiencia profesional»}

Es importante destacar que prácticamente toda persona puede participar en investigaciones; sin embargo, no todos los integrantes tienen la misma responsabilidad. Por ejemplo, un residente podría dirigir un estudio observacional de cohorte o un estudio retrospectivo, pero el diseño y dirección de un ensayo clínico se reserva a investigadores con experiencia, dado que implica poner en riesgo a pacientes.

El proceso de investigación es cíclico (Fig. 1.1-2) y comienza habitualmente por una pregunta seguida por hipótesis, el diseño y ejecución del experimento, el análisis de los datos, la interpretación de los resultados y la extracción de las conclusiones, la comunicación de los resultados y la integración en la práctica clínica, si corresponde. Habitualmente, este cambio en la práctica clínica genera nuevas preguntas y con ellas el círculo se reanuda.

Problema

Para poder iniciar una investigación es muy importante que exista un espíritu de conocimiento; es decir, que existan dudas, necesidad de búsqueda de respuestas y nuevas sabidurías. El primer paso al iniciar una investigación es formular cuál es el problema.

Pregunta

Este proceso puede parecer sencillo a simple vista, pero requiere un profundo conocimiento del tema y la reflexión sobre una serie de consideraciones.

Disponer de un profundo conocimiento del tema es esencial para evitar duplicaciones o esfuerzos fútiles o no éticos. Por ejemplo, si un determinado tratamiento ya demostró ser un fracaso, no sería ético

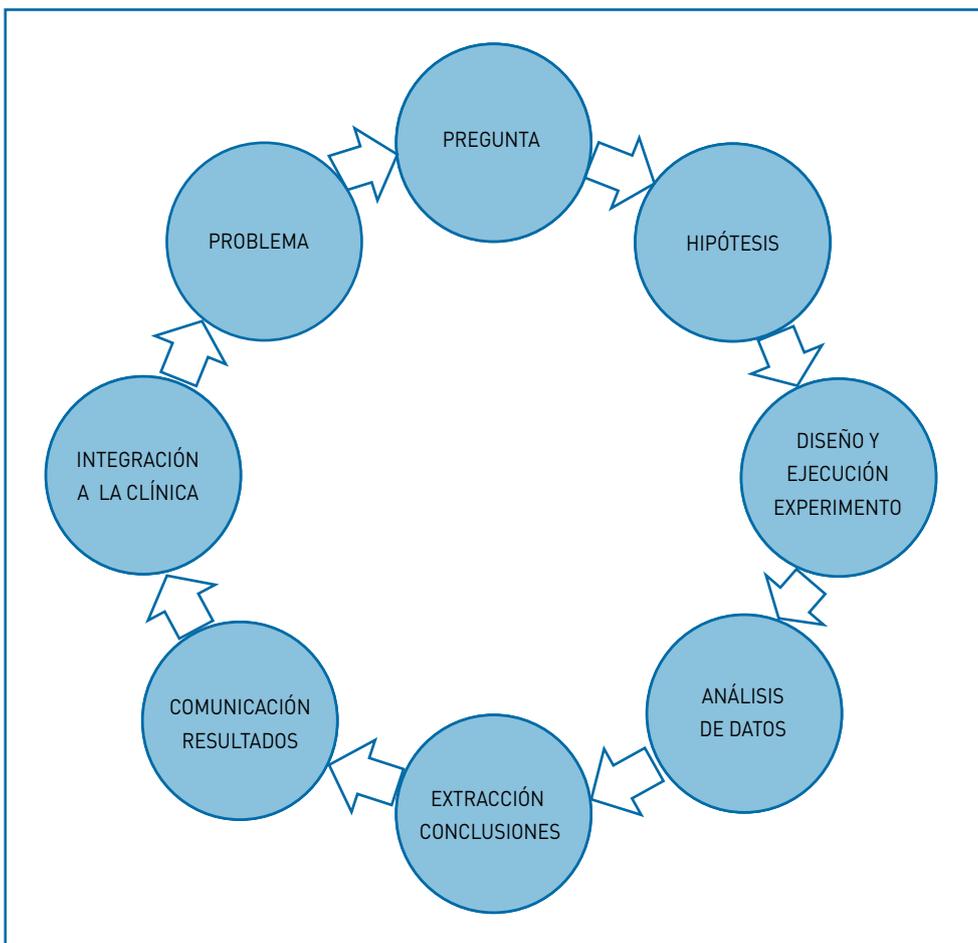


Figura 1.1-2. Ciclo de la investigación.

hacerse la misma pregunta. Adicionalmente el conocimiento en muchas ocasiones es redundante, contradictorio o de baja calidad, por lo cual se ha jerarquizado en una pirámide donde la información más fiable se encuentra en el vértice, y la menos fiable en la base de dicha pirámide (Fig. 1.1-3).

Una vez elaborada la pregunta, un conocimiento profundo del tema permitirá optimizar los recursos y esfuerzos, pues es posible que se logre responder a la pregunta. En caso de que no se responda la pregunta con la evidencia o el conocimiento disponible, hay tres opciones:

- a) Abandonar la pregunta y por ende dejar el tema inconcluso.
- b) Reformularla y empezar nuevamente con el proceso de búsqueda de información.
- c) Diseñar un trabajo de investigación que permita responder a la pregunta planteada. Posiblemente esta sea la opción más compleja, laboriosa y lenta de concluir; sin embargo, desde nuestro punto de vista será la que mayor gratificación le brinde al clínico y la que mayor aporte haga a la comunidad científica. Solo quienes han trabajado duramente para logra publicar sus resultados son conscientes del enorme esfuerzo que comporta, y solo ellos podrán experimentar el orgullo de pertenecer al reducido grupo de profesionales que han logrado hacer avanzar al conocimiento médico. Probablemente usted, al estar realizando este curso, pertenezca o desee integrarse a este selecto grupo, por lo cual le transmitimos el mayor entusiasmo, pues seguramente no se arrepentirá. Hay que recordar que los inicios son siempre más fáciles y que no existe un final, pues cada respuesta genera una nueva pregunta.

En referencia a las reflexiones para la elaboración de la pregunta, algunas de ellas son:

- Con los recursos disponibles a nivel intelectual, económico y logístico, ¿es posible intentar responder a esta pregunta? Es decir, ¿es posible ser respondida la pregunta? Por ejemplo, resolver el origen de la vida no es posible para la ciencia actual, como tampoco lo podría ser el desarrollo de un nuevo tratamiento en infecciones graves para un residente de primer año. Sin embargo, siempre existen problemas con posibilidad de ser resueltos al nivel que el investigador, su equipo y el entorno puedan.
- ¿Qué impacto científico, económico y social va a producir dicha investigación?

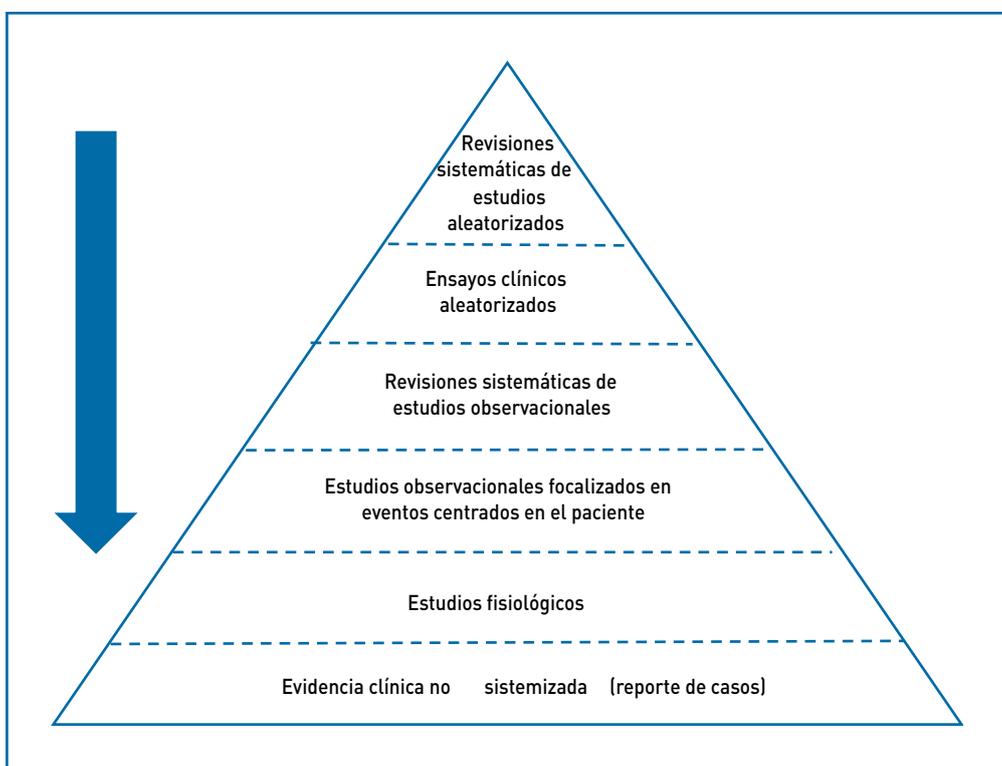


Figura 1.1-3. Jerarquía de la evidencia científica.

- ¿Es interesante o apropiada la pregunta? Es decir, ¿responder a la pregunta será capaz de influir en el estado del arte y en la práctica clínica? El ser relevante no implica que cambie toda la práctica clínica de la especialidad o sean grandes proyectos; tal vez un humilde estudio observacional que identifique focos de contaminación en un hospital sea muy relevante y justifique su realización.
¿Es novedosa la pregunta? La ciencia muy pocas veces ha avanzado basándose en grandes «saltos», en general, el avance de la ciencia es muy lento y se basa en muy pequeños «pasos» que realizan numerosos investigadores trabajando en conjunto con el mismo objetivo. En muchas ocasiones, nuevas preguntas implican una nueva perspectiva de «viejas preguntas» o pequeñas variaciones en la aproximación tradicional.
- ¿Es ética? ¿Es decir, conforme a la moral o a las costumbres establecidas? Aquello que se aprende con la educación y está pautado por las costumbres de la comunidad a la que pertenecemos; lo que está considerado como permitido o bueno. Lo ético se encuentra dentro del conjunto de principios o reglas morales que regulan el comportamiento y las relaciones del ser humano.

Existen dos tipos principales de preguntas:

- **Preguntas fundamentales (*background question*):** aquellas que son más amplias y que aportan información general. Habitualmente son elaboradas por investigadores jóvenes y pueden responderse mediante su búsqueda de libros de texto. Por ejemplo, ¿cómo es la fisiopatología del infarto agudo de miocardio?
- **Preguntas de primer plano (*foreground question*):** son preguntas complejas, cuya respuesta implica la conducción de investigaciones que en ocasiones ponen en riesgo la vida del paciente y son llevadas a cabo por investigadores seniors. Este tipo de pregunta habitualmente se formula siguiendo el acrónimo PICO (Tabla 1.1-3): P (pacientes), I (intervención de interés), C (comparación, es decir, la presencia de un control), y O (desenlace u *outcome*). En ocasiones se incluye una última letra que es la T (tiempo necesario para conseguir un desenlace desde la realización de la intervención de interés). Ejemplo de pregunta PICO: «En pacientes hospitalizados en un centro de larga estancia (P), la retirada en menos de 72 horas de la sonda vesical (I) en comparación con la retirada luego de las 72 horas (C), se asocia a una menor tasa de infecciones urinarias (O) a los 6 meses (T).

Hipótesis

Una hipótesis es una suposición, un enunciado o una idea que el método científico posteriormente demostrará si es verdadera o falsa. Las hipótesis son el punto de enlace entre la teoría y la observación. Su importancia reside en dar rumbo a la investigación al sugerir los pasos y procedimientos que deben darse en la búsqueda de resultados. Se trata de una suposición realizada que sirve como base para el inicio de una investigación sugiriendo el camino que se debe de seguir; es un punto de enlace entre la teoría y la observación.

Existen dos tipos de hipótesis:

- **Nula:** afirma que en la población del estudio no existe asociación entre las variables predictivas y de desenlace. Se trata de la base formal para examinar la significación estadística.

Tabla 1.1-3. Pregunta PICO

P	Pacientes
I	Intervención de interés
C	Comparación (grupo control)
O	Desenlace u <i>outcome</i>
T	Tiempo necesario hasta el desenlace

- **Alternativa:** propone que existe una asociación entre la variable predictiva y el desenlace. No se puede realizar un examen directo de dicha hipótesis. Es aceptada por exclusión si la prueba de significación estadística rechaza la hipótesis nula.

Diseño y ejecución del experimento

Una vez que se ha planteado el problema, la pregunta y diseñado la hipótesis, se realizará el diseño y la ejecución del experimento.

Los principales tipos de experimento son:

a) Preclínicos:

- **In vitro:** en un ambiente artificial fuera del organismo. Por ejemplo, en un tubo de ensayo.
- **In vivo:** dentro de un organismo. Por ejemplo, animales de laboratorios.
- **Ex vivo:** con tejidos biológicos de un organismo en un ambiente artificial fuera del organismo. Por ejemplo, extraer los pulmones de un modelo animal y ventilarlos artificialmente.
- **In silico:** en un ordenador. Este tipo de investigación, muy en auge actualmente, se ha transformado en la primera etapa de una gran cantidad de investigaciones clínicas, dado que son de bajo coste, relativamente rápidas y permite predecir qué sucederá, con lo cual se reduce el empirismo.

b) Clínicos:

- **Fase 1:** primera vez que se utiliza el fármaco en humanos. Habitualmente se realiza en un grupo reducido de voluntarios sanos (<100) con el objetivo principal de detectar toxicidades.
- **Fase 2:** se administra por primera vez el fármaco a pacientes. Se realiza en 100-200 pacientes que son divididos en grupo de tratamiento y control. El objetivo principal es verificar la eficacia.
- **Fase 3:** habitualmente son estudios multicéntricos con cientos o miles de pacientes. El objetivo es evaluar la seguridad y eficacia.
- **Fase 4:** una vez autorizado el fármaco, busca los efectos adversos menos frecuentes y posibles efectos terapéuticos no encontrados anteriormente.

Análisis de datos y extracción conclusiones

Esta fase es laboriosa, compleja y multidisciplinaria, dado que habitualmente requiere la participación de diversos especialistas. En la mayoría de las ocasiones requiere aplicar técnicas de estadística que en su caso no han de preocuparle, debido a que está realizando el presente curso.

Nos tomamos la libertad de aconsejarle que, una vez considere que ha terminado todo el análisis, aparque sus resultados durante algunos días y luego los reanalice nuevamente comenzando desde cero. Adicionalmente, es muy recomendable que presente y discuta sus resultados con colegas no vinculados a la investigación, así como con otros que desconozcan el tema con el objetivo de identificar posibles debilidades, errores o confusiones. Hay que ser honesto y aceptar que, por más esfuerzo y concentración que uno ponga, el riesgo de cometer un error siempre está presente, por lo cual es su responsabilidad utilizar todas las opciones a su alcance para reducirlo.

Comunicación de los resultados

Esta fase también es esencial, pues de poco sirve tener grandes resultados en su ordenador. Como sucede habitualmente, depende de su etapa formativa el objetivo de publicación que se marque. A nuestros residentes y colaboradores siempre les decimos que el «objetivo es *New England Journal of Medicine* (revista de mayor factor impacto actualmente), pero que después lo publicaremos donde podamos». El objetivo que habitualmente nos marcamos son revistas indexadas en PubMed, pues es la única forma de dar a conocer realmente los resultados, sean positivos o negativos.

Un tema particular son las comunicaciones a congresos, en general son muy sobrevaloradas, en especial durante los primeros años de formación. Nuestra perspectiva es que tienen su importancia como

primera experiencia y como forma de dar a conocer rápidamente los resultados obtenidos, muchas veces de forma preliminar; sin embargo, jamás pueden ser el objetivo final.

Integración a la práctica clínica

Una vez comunicados los resultados, dependiendo del tipo (positivo o negativo) y de la calidad del estudio, podrán ser integrados o no en la práctica clínica. Actualmente hay un auge de guías de práctica clínica que son un compendio de recomendaciones basadas en la evidencia científica disponible o en la opinión de expertos. Nuevamente, si hemos logrado tal impacto con nuestros resultados, que cambiamos la práctica clínica, hay que hacer nuevos estudios para monitorizar el efecto que dicho cambio ha tenido en nuestros pacientes, debido que una intervención puede ser favorable en un ensayo clínico controlado, pero puede no serlo en la vida real.

El modelo *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) es un sistema para clasificar las recomendaciones de práctica clínica con base en la evidencia disponible. La fuerza de las recomendaciones se apoya no solo en la calidad de la evidencia, sino en una serie de factores como son el balance entre riesgos y beneficios, los valores y preferencias de pacientes y profesionales y el consumo de recursos o costes. La clasificación GRADE divide la calidad de la evidencia en cuatro niveles de evidencia:

- **Alto:** gran confianza en que el efecto de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación, como son los ensayos clínicos aleatorizados.
- **Moderado:** el efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra intervención, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente a nuestra estimación.
- **Bajo:** el efecto real puede ser sustancialmente diferente a nuestra estimación, como son los estudios observacionales.
- **Muy bajo:** es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente distinto al de nuestra estimación.

CAUSALIDAD

La causalidad es el vínculo existente entre un factor y su efecto. En 1990, Cohen y Manion afirmaron que «una correlación no implica necesariamente una relación de causa y efecto entre dos factores, pero la ausencia de correlación supone una ausencia de causalidad». También se define como la concurrencia entre dos variables correlacionadas. Por ejemplo, ¿cómo se podría evaluar el efecto que tiene un determinado medicamento en una enfermedad? Lo ideal sería administrar un medicamento a una población específica de enfermos y luego evaluar cómo respondió. Posteriormente, retroceder en el tiempo, y a la misma población administrarle otro medicamento y evaluar cómo respondió. Finalmente, se comparan los cambios observados en una y otra población para conocer cuál es el medicamento más efectivo. Evidentemente, esta aproximación es teórica y no puede aplicarse en la práctica, por lo cual se han desarrollado otras técnicas. La más habitual es generar, mediante el uso de la aleatorización, dos grupos de pacientes intercambiables y asignarles a cada uno un medicamento distinto. Se espera que pase el tiempo y luego se comparan los resultados de cada grupo.

En este punto es muy importante tener en cuenta que la asociación estadística no es sinónimo de causalidad, pues existen tres razones que pueden generar asociaciones estadísticas no causales: los sesgos, los factores de confusión y el azar. Este importante concepto se abordará en el tema 10.

Los criterios para poder asegurar que dos o más elementos tienen una relación causal son muy estrictos y fueron enunciados por Sir Austin Bradford Hill, epidemiólogo y estadístico inglés, en el siglo XX:

- **Secuencia temporal:** la causa debe preceder al efecto.
- **Fuerza de asociación estadística:** a mayor intensidad de la relación entre dos variables, mayor es la probabilidad de que exista una relación.
- **Relación dosis-respuesta:** cuanto mayor es el tiempo o la dosis de exposición al factor causal, mayor es el riesgo de enfermedad.

- **Reversibilidad de la asociación:** es decir, que exista una disminución del riesgo tras la reducción de la exposición al factor de riesgo.
- **Consistencia:** los resultados de un estudio deben mantenerse constantes y reproducibles por cualquier investigador en cualquier lugar.
- **Plausibilidad biológica:** debe poder explicarse lógicamente la etiología por la cual se produce un efecto sobre la salud, debido a que su ausencia puede reflejar la ignorancia.
- **Especificidad:** una causa tiene un efecto.
- **Analogía:** asociaciones causales similares pueden producir enfermedades similares.

Con base en el análisis de modelos infecciosos, el médico alemán Heinrich Hermann Robert Koch, propuso dos modelos básicos de causalidad: el unicausal y el multicausal.

- a) El modelo unicausal se ejemplifica mediante los «postulados de Koch» referentes a la causa de las infecciones:
- El microorganismo debe estar presente en todo enfermo.
 - El microorganismo debe ser aislado y debe crecer en un cultivo puro.
 - El microorganismo debe inducir una enfermedad específica cuando se le inocula a un animal.
 - El microorganismo debe poder recuperarse del animal enfermo y ser identificado.
- b) El modelo multicausal defiende que múltiples factores actúan conjuntamente determinando que el riesgo de padecer el evento sea mayor o menor que si se considerase cada factor de manera independiente. Existe una gran interacción entre los factores que influyen en el evento de interés, por lo cual es posible modificar sustancialmente el riesgo actuando sobre uno o pocos factores.

VARIABLE, MUESTRA Y POBLACIÓN

Las variables son caracteres susceptibles de ser medidas. De acuerdo con su tipo se clasifican en:

- a) Cuantitativas:
- **Discretas:** variable que toma un número finito dentro de un intervalo infinito. Por ejemplo, el número de hijos.
 - **Continuas:** aquella que puede adoptar cualquier valor en un intervalo ya determinado. Por ejemplo, la edad.
- b) Cualitativas:
- **Nominales:** distingue los elementos en categorías sin que implique un orden entre ellas. Por ejemplo, el género.
 - **Ordinales:** aquellas que pueden tomar unos valores ordenados siguiendo una escala establecida. Por ejemplo, la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Existen varios tipos de variables:

- **Independientes o candidatas:** se miden directamente y no dependen de otras variables. Por ejemplo: edad, sexo, raza, condición económica o la glucemia son variables candidatas a determinar la supervivencia de un paciente.
- **Dependientes:** evento de interés que depende de otras variables.
- **Independientemente asociadas:** se miden directamente, no dependen de otras variables y, tras ajustar por los factores de confusión, se puede demostrar que están asociadas con la variable dependiente. Por ejemplo: patrón ventilatorio para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la inmunosupresión y la mortalidad de los pacientes sépticos.
- **No asociadas:** no afectan en el evento ni en la relación entre las variables.

La *población* es el conjunto de todos los individuos de un lugar, tiempo y condición específica, que son de nuestro interés. Suelen ser grupos muy amplios, mientras que la muestra es un subgrupo representativo de la población. La representatividad de la muestra es indispensable para poder realizar inferencias; es decir, estudiar la muestra e inferir que sucedería en la población.

TIPOS DE ESTADÍSTICA

Como se ha mencionado previamente, la estadística es la rama de la matemática que utiliza conjuntos de datos para obtener inferencias basadas en el cálculo de probabilidades.

Existen dos tipos principales de Estadística:

- **Descriptiva:** procura describir una muestra o una población en un lugar, tiempo y condición específica. Se calcula la frecuencia y distribución del fenómeno mediante medidas de incidencia, prevalencia y mortalidad.
- **Inferencial:** procura extrapolar los resultados de una muestra a una población. Una muestra siempre contiene menos información que la población, por lo que se deberán tomar decisiones basándose en la teoría de las probabilidades.

SESGOS Y ERROR ALEATORIO

El sesgo es un error sistemático en la concepción o en el diseño del estudio que produce resultados diferentes de los verdaderos (incluye la recolección de datos, interpretación, publicación y revisión de datos). El sesgo es un error involuntario, a pesar de que el investigador realice el máximo esfuerzo para evitarlo sucede igualmente, no es un fraude.

Tipos de sesgos:

- **Selección:** se genera cuando las comparaciones se realizan entre grupos que difieren en otras variables además del evento de interés (por ejemplo: edad, sexo, gravedad).
- **Medición:** genera resultados sistemáticamente incorrectos.
- **Confusión:** se identifica un factor como asociado, pero en realidad no es causal, sino que tiene una elevada correlación con otro que sí es el causal (por ejemplo: insulina y glucemia, vasopresores y presión arterial).

El *error aleatorio* se caracteriza por rodear el valor verdadero, por lo cual, al realizarse múltiples muestras o mediciones, los resultados tenderán a compensarse. Dado que las observaciones se realizan sobre muestras, es posible observar distorsiones aleatorias, que no ocurrirían al estudiarse en la población. La [figura 1.1-4](#) muestra la diferencia entre ambos conceptos.

VALIDEZ INTERNA Y EXTERNA

Al realizar un estudio, se obtienen numerosos resultados, pero solo alguno de ellos son válidos.

La *validez interna* es el grado en el cual los resultados del estudio son correctos en las condiciones particulares de la muestra analizada, mientras que la *validez externa* es el grado en el cual los resultados



Figura 1.1-4. Error aleatorio y sesgo.

del estudio pueden ser aplicables o generalizables a otras muestras. Un estudio puede tener una buena validez interna, así como una excelente validez externa, si la muestra es representativa. Sin embargo, si dicha muestra no es representativa, la validez externa es mala.

DEFINICIÓN DE CASOS (ANORMAL) Y CONTROLES (NORMAL)

Distinguir lo *normal* de lo *anormal* tiene una gran importancia clínica. Nos enfrentamos diariamente en nuestra práctica clínica a preguntas como: ¿doctor/a, es normal? Los clínicos pasamos mucho tiempo procurando distinguir lo normal de lo anormal. Es fácil en situaciones extremas, pero es muy difícil en aquellas similares. Cuanto más precoz es el padecimiento, más difícil es diferenciar lo normal de lo anormal.

En la mayoría de las situaciones se da un amplio intervalo de opciones (por ejemplo, existen gripes que son casi asintomáticas hasta casos de *shock* sépticos con peligro). Sin embargo, en el ámbito médico se tiende a dicotomizar (por ejemplo, gripe sí o gripe no) o realizar categorías. Lo habitual es que lo normal se distinga de lo anormal por criterios arbitrarios, subjetivos o fijados por conveniencia.

El reconocimiento de lo anormal tiene una gran relevancia en el ámbito diagnóstico, pronóstico, terapéutico y en la gestión de la información.

Los criterios de anormalidad más frecuentemente usados son:

- Que sea muy infrecuente o raro: poco habitual, como tener seis dedos en vez de cinco.
- Que se asocie con una enfermedad o alguna de las 5D: es decir, que esté relacionado con la muerte (*death*), la enfermedad (*disease*), el malestar (*discomfort*), la incapacidad (*disability*), o el descontento (*dissatisfaction*).
- Administrar un tratamiento se asocia a una mejoría del pronóstico: existe una secuencia temporal. Por ejemplo, si se administra un antibiótico adecuado a una infección bacteriana existirá una mejoría clínica, cosa que no ocurrirá en una infección viral.



CONCLUSIONES

- Los desenlaces u *outcomes* son aquellas variables que se miden en un estudio.
- Los eventos centrados en el paciente son los acontecimientos relacionados con la salud de los individuos.
- La epidemiología es la ciencia utilizada para estudiar las 5D: mortalidad, enfermedad, malestar, minusvalía o descontento.
- La estadística es la rama de la matemática que utiliza conjuntos de datos numéricos para obtener inferencias basadas en el cálculo de probabilidades.
- En el Antiguo Testamento aparecen las primeras menciones de la epidemiología.
- Hipócrates fue el primero en buscar el origen de las enfermedades.
- John Snow, conocido como el padre de la epidemiología moderna, fue el primero en sistematizar el análisis de un problema sanitario.
- La medicina basada en la evidencia es la integración de la experiencia clínica del profesional, la historia clínica, las preferencias y valores del paciente y la mejor evidencia científica disponible con el propósito de brindarle al individuo el mejor cuidado.
- Al revisar la evidencia científica disponible, es muy importante analizar el nivel y la calidad de la información obtenida.
- Si nuestra pregunta no podemos responderla con la información disponible, tenemos que recurrir al I+D+I (investigar, desarrollar e innovar).
- Para poder iniciar una investigación, es muy importante que exista un espíritu de conocimiento.
- El proceso de investigación consiste en una serie de pasos predefinidos:
 1. Identificar y formular el problema.
 2. Elaborar una pregunta. Las preguntas deben ser posibles, interesantes, novedosas, éticas y pertinentes. Habitualmente se enuncian siguiendo la estructura PICO.
 3. Elaborar una hipótesis.
 4. Diseñar y ejecutar el estudio.
 5. Analizar los datos y extraer conclusiones.
 6. Comunicar los resultados e integrarlos a la clínica.
- Las ciencias biológicas producen una hipótesis respecto a qué sucedería en un individuo; sin embargo, siempre deben de ser evaluadas en el individuo completo para ser aceptadas.
- La asociación estadística no es sinónimo de causalidad. Existen otras causas de asociación estadística: los sesgos, los factores de confusión y el azar.
- Existen varios tipos de variables: independientes, dependientes, independientemente asociadas y no asociadas.
- La población es el conjunto de todos los individuos, mientras que la muestra es un subgrupo representativo de la población.
- Los criterios de anormalidad son: que sea muy infrecuente o raro, que se asocie con una enfermedad o alguna de las 5D, y que administrar un tratamiento se asocia a una mejoría del pronóstico.



BIBLIOGRAFÍA

- Báez-Pravia O, Montes-Andújar L, Menéndez J, Cardinal-Fernández. What have we learned from network meta-analysis applied to critical care? A narrative review. *Minerva Anesthesiol.* 2019. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13267-1.
- Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the Gold Standard: Lessons from the History of Randomized, Controlled Trials (RCTs). *N Engl J Med.* 2016; 374: 2175-79.
- Cardinal-Fernández P, Corregger E, Villanueva J, Ríos F. Distrés respiratorio agudo: del síndrome a la enfermedad. *Med Intensiva.* 2016; 40: 169-175.
- Cardinal-Fernández P, Nin N, Ruíz-Cabello J, Lorente, JA. Medicina de sistemas: una nueva visión en la práctica clínica. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 444-51.
- Cardinal-Fernández, P. Translational research in acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva.* 2017; 41: 133-34.
- Magers TL. Using evidence-based practice to reduce catheter-associated urinary tract infections. *Am J Nurs.* 2013; 113: 34-42.
- Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Mazurek Melnyk B, Williamson KM. Evidence-Based Practice Step by Step. The Seven Steps of Evidence-Based Practice. *AJN.* 2010; 110 (1): 51-53.
- Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Mazurek Melnyk B, Williamson KM. Evidence-Based Practice Step by Step. Asking the Clinical Question: A Key in Evidence-Based Practice. *AJN.* 2010; 110 (3): 58-61.
- Stillwell SB, Fineout-Overholt E, Mazurek Melnyk B, Williamson KM. Evidence-Based Practice Step by Step. Searching for the Evidence. 2010; 110 (5):41-47.