

26



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

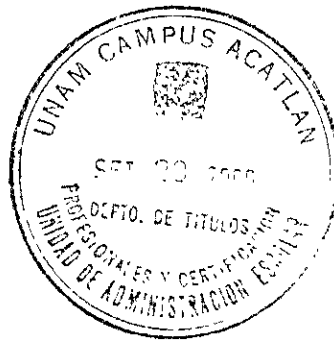
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES "ACATLAN"

"LA ESTADISTICA APLICADA A UN PROTOCOLO DE INVESTIGACION"

MEMORIA DE DESEMPEÑO PROFESIONAL QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIADO EN ACTUARIA PRESENTA RODRIGUEZ PEREZ ANGEL

ASESOR DR. IGNACIO MENDEZ RAMIREZ

193200



SEPTIEMBRE DEL 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***A mi familia:***

Mis padres:

Sr. Crescencio Rodríguez García

Sra. Magdalena Pérez Cortés

Mis hermanos:

Guillermo

Juan

Crescencio

Ana María

Elsa; y

Mi ahijado: Gustavo

## INDICE DE CONTENIDO

	Página
• CAPITULO 1	
EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION	1
- Orígenes de la investigación en el sector salud	1
- Elementos del protocolo de investigación	1
El título	2
La justificación	2
Planteamiento del problema	2
Determinación de los objetivos	2
Definición del universo de estudio	3
Hipótesis	3
Muestreo	3
Tamaño de la muestra	4
Determinación de las variables de estudio	4
Selección de variables	5
Definición de variables	5
Escala de medición	5
Tipos de estudio	6
Ventajas y desventajas	8
Procedimiento de captación de información	12
Elaboración de cuestionario	12
Prueba piloto	13
Análisis de la información	13
Consideraciones éticas	14
Recursos	14
Cronograma	14
Bibliografía	15
Informe de investigación	15
- El protocolo: "Aplicación de ppd en una área de Chalco"	15
• CAPITULO 2	
EL ANALISIS ESTADISTICO DEL PROTOCOLO	21
- Preparación de la base de datos y análisis	21
- Procedimiento de análisis	21
- Estudio descriptivo	22
- Estudio comparativo	27
- Sensibilidad y especificidad	30
- Estudio de casos y controles	34
• DISCUSION Y PROPUESTAS	39
• CONCLUSIONES	40
• BIBLIOGRAFIA	41
• ANEXOS	42

## INTRODUCCION

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) es un hospital de concentración donde se reciben gran diversidad de casos con enfermedades respiratorias, también tiene la función de formar a médicos residentes con especialidades en estas enfermedades, además de contar con varias áreas de investigación, donde se desarrollan los protocolos de investigación relacionados con todo tipo de enfermedades de las vías respiratorias, con el objeto de identificar las características del medio ambiente, nivel cultural, clase social y algunas otras variables que sean consideradas como determinantes o asociadas a las posibles causas de las enfermedades respiratorias

Para la ejecución de un protocolo de investigación en la División de Investigación Sociomédica (dentro del INER), es necesaria la participación de un equipo multidisciplinario de trabajo, conformado por profesionales tales como: Médicos, Trabajadores Sociales, Antropólogos, Enfermeras, un Estadístico y otros, esta participación en grupo dependerá del enfoque y tipo del estudio.

El puesto llamado "Estadístico", es desempeñado por el profesional que tiene una formación teórica de matemáticas (por supuesto de estadística) y en particular cierta "facilidad" y "gusto" para el manejo de la estadística aplicada, es por esta razón, que estas funciones son regularmente desarrolladas principalmente por matemáticos o actuarios. Al integrarse el actuario al equipo multidisciplinario lo hace como estadístico (en este caso), y en adelante será el *estadístico* del proyecto y será responsable de las actividades que se mencionan más adelante.

Las actividades o funciones que lleva a cabo el actuario (como estadístico) en el equipo multidisciplinario, durante el desarrollo del protocolo de investigación son:

1. El diseño de la encuesta a aplicar
2. El cálculo del tamaño de la muestra
3. La preparación de la base de datos y supervisar la captura de información
4. Depuración de la base de datos; y principalmente
5. La aplicación de las técnicas estadísticas que se plantean en cada protocolo (supervisión del cumplimiento teórico de las pruebas estadísticas), tales como estadísticas descriptivas, pruebas de hipótesis (paramétricas o no paramétricas), propuestas de modelos estadísticos y otras técnicas multivariadas. Generar un reporte, presentando los resultados del análisis de la investigación

Estas actividades son sólo una parte de la participación del actuario como estadístico, porque puede incluso contribuir desde el *diseño del estudio*, participar desde el principio, esto ofrece un panorama más completo sobre el proyecto de investigación, redundando en poder identificar los posibles problemas y sortearlos, determinar el tipo de muestreo más conveniente y apegado a la realidad, además que se asegura la correcta selección del método estadístico aplicado en la investigación.

La participación del actuario en el proyecto de investigación depende claramente de la experiencia, y disponibilidad para capacitarse en las fases que desconoce. La experiencia que aporta la constante participación en proyectos (incluyendo asesorías), puede hacer que el actuario llegue a ser el investigador principal.

La principal problemática con que se enfrenta el actuario son: 1) El lenguaje técnico que se emplea durante el desarrollo del protocolo; 2) El desconocimiento de la metodología del proceso de investigación y la ubicación de la estadística en ésta; y 3) Desconocimiento de algunos tipos de análisis estadístico propuesto en el proyecto de investigación, porque muy frecuentemente se manejan algunos términos y análisis que no son estudiados durante la formación profesional del actuario, por ejemplo el análisis de los estudios llamados de casos y controles, términos como sensibilidad y especificidad, las medidas de riesgos llamadas Odds Ratio (razón de momios), tasas de prevalencia, incidencia, etc

Por otra parte el investigador responsable del proyecto (Médico o Epidemiólogo), es por lo general, muy práctico y no muy riguroso con la teoría estadística y generalmente relaja los supuestos de un método estadístico al aplicar una prueba, es en esta parte donde adquiere gran importancia la participación activa del actuario, para que verifique hasta donde sea posible el cumplimiento de los supuestos de las pruebas estadísticas o proponer otra alternativa en el análisis estadístico, además de ofrecer el apoyo necesario durante la interpretación de los resultados al responsable del proyecto.

En la presente "*memoria de desempeño profesional*" se hace una exposición desde la perspectiva del actuario, sobre la forma de desarrollar los diversos tipos de análisis estadísticos que en el INER son aplicados.

En esta "*memoria de desempeño profesional*" se presentan dos capítulos estructurados de la siguiente manera:

En el capítulo 1 "EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION"; i) Los inicios del desarrollo la investigación en la salud, enseguida se presentan y explican, ii) Los elementos que conforman el protocolo de investigación, tales como los diversos tipos de estudios, sus ventajas y desventajas; incluyendo también elementos como la selección de la muestra, el tipo de análisis estadístico a realizar, etc. Y iii) Se presenta el protocolo de investigación "Aplicación del PPD en una área de Chalco", desarrollado en el INER y que servirá como ejemplo-modelo, para mostrar la participación activa del actuario dentro del equipo multidisciplinario en el área de la investigación

En el capítulo 2 "EL ANALISIS ESTADISTICO DEL PROTOCOLO", se muestra el proceso a seguir en el análisis, comentando el manejo técnico necesario para sustentar los métodos estadísticos aplicados en el protocolo de investigación. Se describe i) El desarrollo de la base de datos y la captura. Enseguida; ii) El Estudio Descriptivo, se mencionan los conceptos básicos y su aplicación para describir la población de estudio en el área de la investigación; iii) El Estudio Comparativo, se identifican las características y las condiciones teóricas que deben cumplir las muestras a comparar y la selección de la estadística de prueba recomendada; iv) La Sensibilidad y Especificidad, presentando los elementos técnicos para la construcción de la tabla para determinar la efectividad de detección de una prueba respecto a un estándar (incluyendo la curva ROC), finalmente; v) El Estudio de Casos y Controles, los conceptos y fundamentos técnicos que se utilizan para la construcción de la tabla de 2x2. Y un modelo logístico utilizado para un análisis multivariado más completo

Por último, en la "*memoria de desempeño profesional*" se mencionan algunas propuestas, comentarios y conclusiones, que ofrece una perspectiva más amplia y general acerca de la investigación médica, para guiar al actuario con interés en esta área y difundir algunas técnicas estadísticas que son desconocidas para el actuario. Esta presentación pretende dar a conocer que el desempeño que tiene el egresado de actuaría en el área de la investigación médica (como "Estadístico"), hasta este momento no ha sido muy difundido y es muy necesario para el desarrollo de ésta.

## CAPITULO 1

## EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

### Orígenes de la investigación en el sector salud

El desarrollo de la investigación en el sector salud ha sido producto de la necesidad de explicarse las causas y circunstancias que producen una enfermedad, por la observación de éstas se ha comprendido el origen y su evolución. En ocasiones ha sido por mera casualidad el avance de la investigación científica, por ejemplo los primeros estudios sobre el tabaquismo y el cáncer pulmonar mostraron una asociación entre el hábito de fumar y los enfermos de cáncer pulmonar, por otro lado las industrias tabacaleras contrataban a *investigadores*, para que mostraran que no existía asociación entre fumar y el cáncer pulmonar, el trabajo de estos *investigadores* consistía en identificar las deficiencias metodológicas, técnicas y posibles sesgos existentes, argumentar lo inadecuado de los métodos estadísticos aplicados, etc. Basados en estos supuestos, los *investigadores* de las tabacaleras invalidaban los resultados que sugerían la posible asociación de fumar y desarrollar cáncer pulmonar. Esta competencia originó el desarrollo de la metodología de la investigación y la propuesta de nuevos estudios cada vez más cuidados, controlando posibles factores que confundieran el estudio, la elección de procesos estadísticos más adecuados para sus análisis, etc.

Así como la investigación tienen como objetivo crear el conocimiento, fomentarlo y divulgarlo, la investigación médica tiene el propósito de identificar los factores de riesgo asociados con las enfermedades y así esclarecer estos fenómenos y llegar a comprender más los problemas relacionados con la salud. De esas observaciones y experiencias, nacen los diversos tipos de estudios de acuerdo a sus características muy particulares, es así como evoluciona la metodología de investigación y consecuentemente la estadística.

### Elementos del protocolo de investigación

El protocolo de investigación es la descripción de un plan detallado de estudio para llegar a un objetivo (conocimiento). El preparar un protocolo de investigación obliga al investigador a organizar, clasificar y refinar todos los elementos que intervienen en un estudio (hasta donde sea posible); esto refuerza el rigor científico y la eficiencia del proyecto. La correcta presentación de un protocolo es de vital importancia, primero obviamente para alcanzar el objetivo del estudio, también lo es para obtener la aprobación del financiamiento para su desarrollo o simplemente para la autorización de los comités responsables. Es necesario seguir los lineamientos como una guía para el buen término de un proyecto de investigación.



Los siguientes elementos que se presentan conforman un protocolo de investigación, es una estructura general que debe aparecer en él, pero dependerá de cada diseño de estudio que se plantee para determinar las características de cada uno de ellos y de los elementos que lo forman, por ejemplo en un estudio descriptivo no se debe considerar el elemento *hipótesis* (en términos de causalidad), pues no parte de la idea de probar nada, sino solamente describirá la población de estudio a que se refiere el protocolo de investigación.

### ***El título***

El título debe ser *descriptivo* y *conciso*. Éste representa la primera impresión y el recordatorio más rápido del contenido y diseño del estudio. Un buen título resume estos dos elementos, logrando brevedad y evita frases innecesarias, e incluso influye en la decisión de quien será el grupo o comité que lo evalúe.

### ***La justificación***

Se trata de exponer las razones que fundamentan la realización del estudio que por lo general son de tipo intelectual (aquí no se persigue, ni se espera obtener beneficios directamente o inmediatos) o pragmático, (mientras que esta persigue un fin más práctico, en términos de utilidad comercial a quien desarrolle un proyecto, en mejorar la calidad de vida de los pacientes, etc.) en ambos casos la justificación debe hacerse por escrito para contar con oportunidad y precisión.

### ***Planteamiento del problema***

Al enunciar el problema mediante un marco teórico científico y plantear la interrogante que se pretende esclarecer con la investigación. Aunque es aparentemente trivial, se debe enunciar la pregunta lo más clara y sencilla posible, para que tenga validez y aplicabilidad.

### ***Determinación de los objetivos***

Una vez planteado el problema (y la pregunta de la investigación) se está en condiciones de decidir si la investigación resolverá parcial o totalmente el problema y de acuerdo con ella se plantearán los objetivos. Se debe expresar el objetivo en función del planteamiento del problema, por lo general, se describe más de un objetivo, enumerando a cada uno de los cuales llevará a resolver el problema planteado (objetivos generales) Los objetivos generales van seguidos de los objetivos específicos, éstos se describen cuando es

necesario desglosar en enunciados más sencillos y que aseguren se cumpla el propósito del estudio. Los objetivos deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Ser acordes al proyecto de investigación.
2. Ser claros y sin ambigüedades, sin dejar duda de lo que se persigue en cada objetivo.
3. Ser realistas y medibles en términos operacionales para que puedan ser aplicados en la práctica.

### ***Definición del universo de estudio***

En metodología se le llama universo a la población que se va hacer referencia en el estudio y a la cual se le atribuyen los resultados. Es por esto que se definen criterios de inclusión y de exclusión que delimiten claramente las características de esta población particular y que por lo general es una muestra de una población, de la cual se espera que los resultados puedan ser generalizados (validez externa) a la población de donde se extrajo. Se pide por lo general también de la delimitación precisa del área geográfica a que se refiere la población de estudio.

### ***Hipótesis***

Las hipótesis son suposiciones que resuelven el problema y que serán probadas a través de la recolección de datos o hechos que llevarán a su aceptación o rechazo y que constituye el punto de partida para llegar a la prueba de hipótesis. Esto debe determinar el sentido preciso de la investigación. Esta parte nos indica si se trata de un estudio analítico (hay una hipótesis) o si se trata de un estudio descriptivo que por su misma naturaleza no requiere de hipótesis.

### ***Muestreo***

El muestreo se refiere a la elección de una fracción representativa de una población o universo del cual se quiere hacer inferencias o generalizar los resultados. Las ventajas que tiene el elegir una muestra se refiere a los siguientes criterios:

- 1 Ahorro de tiempo. Debido a que sólo se estudia a una parte de la población, se invierte poco tiempo para la aplicación de la encuesta.
- 2 Ahorro de dinero. La razón es semejante a la anterior, se gasta menos dinero para la inversión en la reproducción de cuestionarios, pago a encuestadores, papelería, etc

3. **Facilidad en el manejo de los datos** La captura es rápida de concluir por el número pequeño de sujetos a quienes se les aplicó la encuesta y consecuentemente es fácil la verificación, detección y corrección de errores, el manejo de la base es más sencillo y se generan los resultados oportunamente.

El inconveniente principal es que regularmente los resultados que se obtienen de la muestra, no pueden fácilmente ser generalizados (validez externa) y hay que ser muy cuidadoso al proponer la extensión de los resultados.

El tipo de muestreo y sus características, dependerá principalmente del *diseño del estudio* a que se refiera el protocolo de investigación.

### ***Tamaño de la muestra***

Para calcular el tamaño de la muestra en el proyecto de investigación deben considerarse:

1. Las necesidades del plan de análisis. Es el número de observaciones que como mínimo deberá recabar el investigador para hacer sus inferencias.
2. Los recursos disponibles (principalmente el económico). Esto determina el tamaño de muestra máximo de las observaciones a recabar.
3. El error que se esté dispuesto a tolerar ( $\alpha$ ), la potencia de la prueba ( $1-\beta$ ) y según el diseño del estudio otros valores como la precisión, la varianza de la muestra, el OR, la prevalencia, etc.
4. La omisión de la respuesta o pérdida de información que sucederá al recabar las observaciones. Por lo general se calcula el 20% más del tamaño de muestra mínimo.

En la medida de lo posible se debe intentar reunir el tamaño de muestra recomendado por los puntos 1 y 4, pues de ello depende la investigación. La correcta aplicación de la técnica de muestreo y el tamaño de muestra, llevan a hacer inferencias correctas con validez científica sólida

### ***Determinación de las variables de estudio***

Las características que serán medidas (captadas en cada elemento de la muestra) son consideradas como las variables en estudio, ya sea que se midan numéricamente (llamadas también cuantitativas) o en términos de categorías (conocidas como cualitativas)

Algunas características que generalmente se incluyen en el cuestionario son edad, sexo, estado civil, nivel escolar, ocupación, etc., que son llamadas características socio-demográficas. Sin olvidar incluir las variables de interés que son las que determinan los objetivos del estudio y procurar no agregar más de las variables necesarias.

### ***Selección de variables***

El número de variables a incluir en el estudio serán tantas como sean necesarias y tan pocas como sea posible. Es conveniente no perder la objetividad del estudio al considerar las variables que van a ser medidas en el estudio.

Si se estudia una asociación entre dos variables estas deben identificarse como dependiente(s) e independientes. En medicina se conocen como factores de riesgo a las independientes y a la enfermedad la dependiente.

### ***Definición de variables***

Es importante destacar que las variables deben ser definidas operacionalmente de acuerdo a los requerimientos del estudio, basados en algún concepto ya establecido, por ejemplo manejar el concepto de *tabaquismo activo* (fumar un número determinado de cigarrillos al día actualmente) y adecuarlo al estudio sería hacerle un corte al número de cigarrillos fumados, considerar el número de cigarrillos fumados al fin de semana, o sólo contabilizar por la mañana, etc. Esto debido a que los conceptos cambian de una disciplina a otra.

### ***Escalas de medición***

**VARIABLES CUALITATIVAS** Se les llama cualitativas porque miden cualidades o características que no pueden ser medidas con escalas numéricas, por ejemplo el estado civil, que se clasifica en categorías como: Soltero, Casado, Divorciado, etc. Las escalas de medición cualitativas pueden ser categóricas que consiste de categorías mutuamente excluyente (como el ejemplo mencionado), si estas no siguen un orden natural, entonces ésta es una escala nominal (por ejemplo Género: Masculino y Femenino). Una escala con sólo dos categorías es una escala dicotómica (o binaria). Si la escala categórica tiene un orden natural, entonces la escala es ordinal (por ejemplo Gravedad de desnutrición: Leve, Moderada y Severa). El inconveniente de las variables categóricas está en que se desconoce la distancia que hay de una categoría a otra, o donde empieza una y termina la otra. Las mediciones que se pueden calcular son: la proporción o porcentaje y

tasas. Una escala ordinal es más potente que una escala nominal por el hecho de que proporciona mayor información, por esta razón es mejor elegir (cuando se puede) una escala ordinal a la nominal, no obstante esta ventaja (que presenta un orden jerárquico) sólo se pueden calcular también proporciones y tasas

Las variables cualitativas tienen la principal desventaja que pueden ser subjetivas (en algunos casos) y perder precisión sobre un concepto, por ejemplo: grado de dolor, presencia de polvo, presencia de síntomas, etc.

**VARIABLES CUANTITATIVAS.** Se les llama cuantitativas porque miden cantidades, se utilizan las escalas de medición para registrar un valor dado, por ejemplo las escalas métricas utilizan números que indican la cantidad de lo que está siendo medido (por ejemplo la estatura, el peso, la temperatura corporal, etc.). Tienen dos características: primero, la magnitud entre dos números de la escala, significa la misma cantidad para todo par de números; segundo, hay un inicio de medición o cero en algunas escalas métricas, el cero indica ausencia del atributo, esta escala se llama de razón. Las escalas métricas pueden ser continuas o discretas. La escala es continua si un número infinito de valores es posible a lo largo de la recta real. Es discreta cuando sólo ciertos valores son posibles (números enteros), por ejemplo el número de dientes, número de consultas diarias, etc. Una escala métrica puede ser colapsada (agrupada) en categorías más amplias de valores, es decir, se pasa de una variable cuantitativa a una cualitativa ordinal. La selección de una escala de medición está parcialmente determinada por la misma variable y por los métodos disponibles de medirla. Para las variables cuantitativas pueden calcularse medidas como promedio, varianza, porcentajes, prevalencias, tasas, etc. Tiene más medidas para su interpretación que las variables cualitativas.

### *Tipos de estudio*

Los tipos de estudios se pueden clasificar en observacionales y experimentales. Los estudios observacionales son aquellos donde la información se recolecta sin que el investigador haya hecho alguna intervención en la variable de estudio. Los estudios experimentales son aquellos donde el investigador puede decidir (mediante asignación aleatoria) que sujetos o grupos (persona, animales, plantas, etc.) estarán expuestos o no a una variable (factor) de estudio.

Hay otros diseños de estudio, tales como los estudios ecológicos, cuasi-experimentales, etc. Sólo se han mencionado los más comunes y de interés en esta área.

A continuación se presentan los diseños de estudio más comunes en el área médica.

***De los observacionales:***

**i) Estudios de cohorte**

Son también llamados de seguimiento, incidencia, panel o prospectivo. Consiste en seleccionar un grupo de sujetos que comparten una característica (mineros, fumadores, bomberos, etc.), la cohorte no debe tener la variable de estudio (por ejemplo: desarrollar cáncer pulmonar) al principio del período de seguimiento. La cohorte en riesgo de desarrollar el evento resultante (desarrollar cáncer), es seguida durante un período de tiempo, algunas personas presentarán el evento de interés al final del período, al cociente resultante del número de casos entre el total de personas de la cohorte por período de tiempo, se le llama incidencia.

**ii) Estudios transversales**

Son también llamados descriptivos o de prevalencia. La población de estudio es seleccionada mediante muestreo aleatorio (esto garantiza la validez de la comparabilidad y poder generalizar a la población donde se extrajo la muestra), después los sujetos seleccionados le son realizadas las mediciones de todas las variables relevantes incluyendo la variable objetivo. Los estudios transversales sólo tienen una medición en el tiempo y no se les da seguimiento, por lo general se utilizan para generar hipótesis (etiológicas) con respecto a los factores de estudio y/o enfermedades.

**iii) Estudios de casos y controles**

Son también llamados estudios retrospectivos, involucran un diseño hacia atrás que comparan un grupo de casos contra uno o más grupos de no casos o controles con características comunes (pareados) como la misma edad, sexo, etc., así se controlan algunos factores (llamados de confusión). En estos grupos se miden las variables (factores) que se consideren como explicativas que deberán compararse por un análisis llamado OR. Este tipo de estudio ha sido usado por más de un siglo y es posiblemente la mayor contribución de los epidemiólogos a la metodología de la investigación.

***De los experimentales:***

**i) Ensayo experimental**

Su aplicación en personas recibe el nombre de Ensayo Clínico y consiste en formar grupos comparables (mediante aleatorización) y manipular la variable de estudio, para observar alguna diferencia en la respuesta de cada grupo. Esta diferencia significativa sería por causa de la variable de estudio, también llamada tratamiento.

En los siguientes cuadros se presenta la clasificación de los diferentes tipos de estudios:

*Tipo y selección del diseño:*

Características del estudio			Nombre común	Protocolo	
Observacional	Prospectivo o Retrospectivo	Transversal	Descriptivo	Encuesta descriptiva	1
			Comparativo	Encuesta comparativa	2
Observacional	Retrospectivo	Longitudinal	Descriptivo	Revisión de casos	3
Observacional	Retrospectivo	Longitudinal	Comparativo de efecto-causa	Casos y controles	4
Observacional	Retrospectivo	Longitudinal	Comparativo de causa-efecto	Perspectiva histórica	5
Observacional	Prospectivo	Longitudinal	Descriptivo	Estudio de una cohorte	6
			Comparativo	Estudio de varias cohortes	7
Experimental	Prospectivo	Longitudinal	Comparativo	Experimento	8

*Ventajas y desventajas de los diversos tipos de estudios.*

Protocolo 1. Encuesta descriptiva retrospectiva (observacional, retrospectiva transversal y descriptiva)

Ventajas		Desventajas	
1.	Sirve para sugerir hipótesis que especifican la asociación (como paso previo a la causalidad) entre variables.	1.	Se basa en registros para obtener la información.
2.	Permite realizar el estudio de prevalencia de una característica en una población	2.	La validación de la información es difícil y a menudo imposible.
3.	Determina los valores de normalidad y el tipo de distribución de una característica en una población.	3.	No permite establecer relaciones de causalidad.
4.	Es útil para asentar las bases de estudios posteriores de otro tipo.	4.	No posibilita conocer la evolución del fenómeno.
5.	Su diseño y conducción es rápido y barato.	5.	La representatividad que se obtiene no es buena, lo que dificulta hacer inferencias.
		6.	No permite establecer comparaciones válidas con otras poblaciones.

Protocolo 1. Encuesta descriptiva prospectiva (observacional, prospectiva transversal y descriptiva)

Ventajas		Desventajas	
1.	Permite unificar criterios de selección de las unidades de estudio, así como efectuar la estandarización de mediciones lo que disminuye la posibilidad de sesgo.	1.	Su diseño y conducción generalmente es más caro que el estudio retrospectivo transversal
2.	Posibilita el estudio de prevalencia de una o varias características de una población.	2.	Su diseño y conducción requiere de mayor tiempo que el del estudio retrospectivo
3.	Es útil para estudios exploratorios de un fenómeno pues sugiere hipótesis	3.	Generalmente no permite establecer comparaciones válidas con otras poblaciones
4.	Es útil para fundamentar estudios longitudinales y/o comparativos.	4.	Puede presentar una tasa alta de falta de respuesta.
5.	La representatividad que se obtiene es buena	5.	No permite conocer la evolución del fenómeno en estudio.

Protocolo 2. Encuesta comparativa retrospectiva (observacional, retrospectiva, transversal y comparativa)

Ventajas	Desventajas
1. Permite apoyar o rechazar una hipótesis de asociación (paso previo a la casualidad).	1. Se basa en registros para obtener la información, por lo que generalmente la calidad en ésta es mala
2. Permite la comparación de la prevalencia de padecimientos, actitudes y otros aspectos de dos o más poblaciones.	2. No permite establecer la relación de temporalidad (el efecto posterior a la causa) en la hipótesis postulada.
3. Es útil para preparar un estudio longitudinal comparativo, a fin de contrastar hipótesis.	3. La representatividad que se obtiene no es buena, lo que dificulta hacer inferencias.
4. Su diseño y ejecución es de bajo costo.	4. No permite efectuar mediciones que eliminen la subjetividad, ya que no se puede usar ningún método de medición "a ciegas".
5. Permite controlar factores de confusión al igualar atributos entre los miembros de las muestras de las poblaciones.	
6. Sirve para el estudio de enfermedades de baja incidencia.	
7. Es útil en la comparación de métodos de diagnóstico al evaluar sensibilidad y especificidad.	

Protocolo 3. Encuesta comparativa prospectiva (observacional, prospectiva, transversal y comparativa)

Ventajas	Desventajas
1. Permite apoyar o rechazar una hipótesis de asociación.	1. Por lo general requiere de más tiempo y es más costoso; su diseño es más elaborado que el retrospectivo transversal
2. Permite realizar la comparación de la prevalencia de padecimientos, actitudes y otros aspectos de dos o más poblaciones.	2. No permite conocer la evolución del fenómeno en estudio.
3. Es útil, para preparar un estudio longitudinal comparativo, a fin de contrastar hipótesis.	
4. Permite controlar factores de confusión al igualar atributos entre los miembros de las muestras de las poblaciones.	
5. La representatividad que se obtiene es buena.	
6. Permite efectuar mediciones que eliminan la subjetividad, al poder utilizar métodos denominados "a ciegas por el evaluador".	
7. Util en la comparación de métodos de diagnóstico al evaluar sensibilidad y especificidad.	

Protocolo 3. Revisión de casos (observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo)

Ventajas	Desventajas
1. Permite realizar la búsqueda sistemática de asociaciones entre variables, para sugerir hipótesis de causalidad.	1. Se basa en registros para obtener la información, por lo que la calidad de ésta es mala
2. Permite determinar relaciones temporales entre eventos y de esta manera sugiere hipótesis con temporalidad adecuada.	2. No posibilita unificar criterios, ni estandarizar las mediciones realizadas.
3. Sirve para conocer la evolución en el pasado del fenómeno en estudio.	3. La validación de la información es difícil
4. Es útil para fundamentar estudios posteriores prospectivos y/o comparativos	4. No se pueden establecer relaciones de causalidad, porque no permite hacer comparaciones válidas con otras poblaciones.
5. Su diseño y ejecución es rápido y barato.	5. La representatividad que se obtiene no es buena, lo que dificulta hacer inferencias



Protocolo 4. Casos y controles (retrospectivo, longitudinal, observacional, comparativo, de efecto a causa)

Ventajas	Desventajas
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Permite realizar el estudio de causalidad multifactorial de enfermedad, actitud y otros aspectos.</li> <li>2. Es adecuado para el estudio de etiología de enfermedades raras y de largos periodos de latencia.</li> <li>3. Es rápido relativamente de diseñar y llevar a cabo respecto del estudio comparativo prospectivo.</li> <li>4. Requiere de pocos sujetos en relación con los comparativos de causa a efecto.</li> <li>5. No existen riesgos ocasionados por el investigador para los sujetos de estudio.</li> <li>6. En caso de que sea retrospectivo parcial, permite efectuar una evaluación objetiva de las causas, al evaluar casos y controles de manera "ciega".</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se basa en registros que pueden no ser confiables para obtener la información de la exposición al factor causal.</li> <li>2. La validación de la información es difícil y a menudo imposible.</li> <li>3. No permite eliminar sesgos subjetivos en la medición de efectos.</li> <li>4. La representatividad de los casos y controles no es buena, lo que dificulta la inferencia.</li> <li>5. La representatividad de los grupos con el factor causal o sin él dentro de los casos y controles es mala, por posibles pérdidas diferenciales entre grupos.</li> <li>6. No permite eliminar efectivamente algunos factores potenciales de confusión en la relación temporal correcta; ya que sólo se igualan atributos al final de la evolución, es decir, entre casos y controles.</li> <li>7. No permite obtener riesgos relativos y atribuibles. Únicamente se obtiene la razón de momios.</li> <li>8. Cuando es retrospectivo parcial pueden existir sesgos por diferencias para recordar la ocurrencia de la causa entre los sujetos que son casos y los que no son controles.</li> </ol>

Protocolo 5. Perspectiva histórica (retrospectivo, longitudinal, observacional, comparativo de causa a efecto)

Ventajas	Desventajas
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sirve para conocer la asociación entre el factor causal y el efecto, mediante el riesgo relativo y el riesgo atribuible.</li> <li>2. Relativamente rápido de diseñar y llevar a cabo respecto del estudio comparativo prospectivo; generalmente es barato.</li> <li>3. Permite eliminar algunos factores potenciales de confusión, mediante la igualación de atributos al establecerse los grupos con varias modalidades de causa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se basa en registros para obtener información por lo que es difícil identificar en el pasado los grupos que tenían las variantes del factor causal en una época previa a la planeación del estudio.</li> <li>2. La validación de la información es difícil, a menudo imposible.</li> <li>3. Es difícil obtener controles que no hayan estado expuestos al factor causal.</li> <li>4. No es útil para el estudio de enfermedades, de actitudes y de otros aspectos raros.</li> <li>5. La eliminación de factores potenciales de confusión depende de la información captada en los registros.</li> <li>6. No permite la eliminación de factores de confusión mediante la asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de estudio; es decir, existe autoselección de los sujetos.</li> <li>7. La representatividad que se obtiene con las muestras de cada una de las poblaciones involucradas no es buena, lo que dificulta las inferencias.</li> <li>8. No permite la medición totalmente objetiva de factores causales ni de efectos, al no poder usar métodos de medición "a ciegas".</li> <li>9. Es difícil controlar el seguimiento en el pasado de los individuos y determinar causas de abandono de aquél.</li> </ol>

Protocolo 6 Una cohorte (prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo)

Ventajas		Desventajas	
1.	Es útil para la búsqueda sistemática de asociaciones entre variables, al controlar la temporalidad, lo cual sugiere hipótesis.	1.	Generalmente es de larga duración y alto costo
2.	Da una descripción completa de la experiencia subsecuente a la exposición de factores de riesgo y de los tratamientos profilácticos y terapéuticos, que incluye tasas de progresión, evaluación de la enfermedad e historia natural de ésta.	2.	No permite establecer relaciones de causalidad.
3.	Permite el estudio de efectos potenciales múltiples de exposición de riesgo, tratamientos profilácticos o terapéuticos.	3.	Se necesitan gran número de sujetos cuando el evento por estudiar es relativamente raro.
4.	Permite obtener una buena representatividad de la población objetivo	4.	Es grande el número de unidades que se pierden durante el seguimiento, por lo que se requiere gran cantidad inicial de unidades
5.	Permite efectuar las mediciones con criterios uniformes.	5.	Pueden existir modificaciones en el comportamiento de los sujetos en estudio, debidas al seguimiento.
6.	Es útil para estudiar el crecimiento y desarrollo.		
7.	Permite una flexibilidad en la obtención de variables y su adquisición sistemática.		
8.	Permite controlar la calidad en la medición de las variables de estudio.		

Protocolo 7. Varias cohortes (prospectivo, longitudinal, observacional y comparativo)

Ventajas		Desventajas	
1.	Da una descripción completa de la experiencia subsecuente a la exposición diferencial de factores causales tales como exposición a contaminantes o tratamientos Incluye tasa de progresión, evaluación de la enfermedad, historia natural y efectos co-laterales indescables	1.	Generalmente es de larga duración, alto costo y requiere de un diseño elaborado.
2.	Permite estudiar los efectos potenciales múltiples de exposición a factores causales diferenciales (factores de riesgo, tratamientos profilácticos y terapéuticos), obteniéndose información de los beneficios y riesgos potenciales.	2.	No permite la eliminación de factores de confusión potenciales que no sean identificables, al no poder efectuar la asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de estudio; es decir, existe autoselección de los sujetos.
3.	Permite el cálculo y la comparación de la tasa de efectos como enfermedad, actitudes, aprendizaje, etc. en individuos expuestos o no expuestos; también facilita el cálculo y la comparación de cambios en parámetros o proporciones de mejoría en los estudios terapéuticos. Se pueden obtener riesgos relativos y atribuibles.	3.	Se necesita un número grande de sujetos para estudiar la causalidad de efectos raros.
4.	Permite una flexibilidad en la selección de variables y su obtención sistemática.	4.	Muchas unidades se pierden durante el seguimiento, por lo que se requiere inicialmente un gran número de unidades.
5.	Permite un control de calidad en la medición de las variables en estudio.	5.	Pueden existir modificaciones en el comportamiento de los sujetos en estudio, debidas al seguimiento.
6.	Se pueden controlar los factores de confusión potenciales que sean identificables, mediante igualación de atributos en la etapa de formación de los grupos con factores causales diferenciales.		
7.	Permite obtener una buena representatividad de las poblaciones objetivo por comparar		
8.	Permite realizar la validación de la información.		
9.	La asociación encontrada muestra una secuencia en el tiempo.		

Protocolo 8 Experimento (prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo)

Ventajas	Desventajas
1. Permite diseñar las variantes del factor causal (tratamientos). El llamado diseño de tratamientos.	1. Generalmente es de larga duración, alto costo y requiere de un diseño muy elaborado.
2. Permite establecer relaciones de causalidad.	2. Hay mayor probabilidad de que se presenten problemas éticos.
3. Da una descripción completa de la experiencia subsecuente a la exposición a contaminantes, tratamientos profilácticos y terapéuticos, etc. Incluye tasas de progresión, evaluación de la enfermedad, historia natural y efectos colaterales indeseables.	3. Pueden existir modificaciones en el comportamiento de los sujetos, debidas al seguimiento
4. Permite el estudio de efectos potenciales múltiples de exposición a factores causales diferenciales (factores de riesgo, tratamientos profilácticos y terapéuticos), obteniéndose información de los beneficios y riesgos potenciales.	
5. Permite el cálculo y la comparación de la proporción de efectos en individuos expuestos y no expuestos, de los cambios en parámetros y de las proporciones de mejoría en los estudios terapéuticos. Se pueden obtener riesgos relativos y atribuibles.	
6. Permite una flexibilidad en la selección de variables y su obtención sistemática.	
7. Permite un control de calidad en la medición de variables en estudio.	
8. Existe el máximo control de calidad en la medición, ya que permite formar bloques y usar técnicas "a ciegas doble" con placebos.	
9. Permite la aleatorización de los sujetos de estudio, lo que elimina los factores de confusión potenciales si las muestras son grandes y le dan más validez a las pruebas estadísticas.	
10. La asociación encontrada muestra una secuencia en el tiempo.	
11. Permite realizar una validación de la información.	

**Procedimientos de captación de la información**

La recolección de los datos se puede realizar a través de distintas fuentes de información. La selección del método de recolección de información depende mucho de los objetivos y del diseño del estudio. Por lo general se recolecta la información por entrevista (aplicación de cuestionario) o encuesta directa, en menos proporción se encuentran: la encuesta autoaplicable, por archivos de instituciones (Centros de Salud, Clínicas u Hospitales, Juzgados, etc.), observación, centros de estadísticas y otros.

**Elaboración del cuestionario**

La elaboración del cuestionario es de vital importancia, porque es el medio por el cual se va a captar la información, objetivo del trabajo de investigación.

Las características recomendables que debe tener un cuestionario al diseñarlo son:

1. Formular la pregunta objetivo del estudio con mucha claridad y sencillez (evitar subjetividad o confusión).
2. No inducir la respuesta (por el propio diseño de la pregunta).
3. Evitar preguntas con algún tipo de sesgo (implícito o por la misma naturaleza de la pregunta)
4. El número de preguntas del cuestionario no debe ser muy extenso (causa sesgo en la respuesta cuando el encuestado se ha cansado).
5. Que en su contenido predominen las preguntas cerradas (ofrecen menos confusión y fácil manejo durante su análisis) y sólo las necesarias del tipo abierto (más subjetividad, se presenta diversidad en la respuesta y no son sencillas de manejar).
6. Revisar la secuencia lógica (debe presentar orden) y considerar los saltos, además de revisar la consistencia de algún grupo de preguntas (por ejemplo: Aplicar a menores de 5 años, para mujeres en edad fértil, etc.).
7. Probar su funcionamiento en una muestra de la población de estudio (Prueba piloto; cuidar si en realidad mide lo deseado).

### *Prueba piloto*

Una vez elaborado el cuestionario es conveniente probarlo, porque no obstante haber tomado muchas de las precauciones durante el diseño, es necesario probar su funcionalidad y revisarlo para identificar las posibles fallas que pudiera tener, y poder agregar alguna pregunta no considerada, eliminar otras (por que no son contestadas o por su alta omisión de respuesta) o cambiar algunas otras preguntas (substituir tecnicismos por regionalismos o modificar alguna(s) palabra(s) para que sea más clara).

Se debe aplicar la prueba piloto a una muestra de población que comparta ciertas características semejantes a la población objeto del estudio. Todo este proceso determina una captación de información de buena calidad (más apegada a la realidad) y se refleja directamente en una base de datos más confiable.

### *Análisis de la información*

En la propuesta de investigación se debe mencionar la forma de como se procederá a analizar la información recolectada en una base de datos. Este método de análisis deberá de cumplir con los requerimientos del tipo de variable (cuantitativa o cualitativa) y deberá contestar a la pregunta objetivo de la investigación. Los diversos tipos de análisis son muy variados dependiendo de la complejidad del

estudio, el desarrollo de un método supone el conocimiento y manejo de procesos estadísticos, así como la experiencia en la interpretación de los resultados. Es recomendable realizar esta parte con apoyo de un especialista en análisis estadístico.

### *Consideraciones éticas*

Los proyectos de investigación deberán de someterse a un comité de ética para revisarlo, e identificar si hay algún riesgo innecesario que ponga en peligro la integridad física de los participantes en el proyecto. En esta parte se han desarrollado múltiples leyes que regulan y supervisan el cumplimiento de éstas, tales como: La SSA en un comunicado en el diario oficial del 26 de enero de 1982, donde se hace obligatorio en todas las instituciones que realizan investigaciones, formar una comisión de investigación y una comisión de ética. A nivel mundial se conoce la Declaración de Helsinki, que son las recomendaciones a los médicos que practiquen la investigación biomédica que involucre seres humanos Presentado en Helsinki, Finlandia en el año de 1964 y revisado nuevamente en Tokio, Japón, 1975.

### *Recursos*

En este apartado se deben registrar los recursos humanos, materiales y financieros necesarios para llevar a buen término el proyecto. i) Recurso humanos. Se refiere al personal requerido para participar con alguna actividad en el protocolo de investigación (técnicos de laboratorios, encuestadores, enfermeras, etc.) y si es el caso se deben incluir los gastos que producirán su contratación. ii) Recursos materiales. En este apartado se describe el material necesario que se utilizará para llevar a cabo el estudio, tales como: equipo, instalaciones, reactivos, etc., se deberá indicar la cantidad necesaria y el costo aproximado, así como las características de cada producto Finalmente, iii) Recursos Financieros. Se refiere a considerar todos los gastos que producirá el proyecto, incluyéndose los dos anteriores incisos y aquí se registran también otras fuentes de financiamiento

### *Cronograma*

Para tener el control del avance del proyecto se realiza un programa de actividades, especificando los tiempos razonables que toma cada actividad y donde cada una de ellas logra un objetivo dentro del proyecto Este procedimiento de control ayuda a determinar si el proyecto de investigación se está cumpliendo o si presenta algún atraso.

## **Bibliografía**

La bibliografía consultada y/o de referencia se registra al final y puede ordenarse alfabéticamente por autor (por lo general), cuando las fuentes son homogéneas y no muy numerosas, de lo contrario se clasifica por temas, por orden de aparición en el documento de investigación o por material (libros, periódicos, folletos, tesis, etc.). También depende la presentación de ésta, de acuerdo a los lineamientos propios de formato que maneje la institución donde se va a presentar la publicación.

## **Informe de investigación**

El contenido del informe de investigación debe incluir: *un título* que explique claramente el contenido del informe y, cuando sea necesario, *un subtítulo*; *una introducción* que enuncie el propósito, *tópico* y *objetivos* del estudio, incluyendo dónde y cuando se realizó; *el universo de estudio* y los *métodos aplicados*; los hallazgos en forma textual concisa o en forma tabular y gráfica cuando sea necesario, *discusión de los resultados*; *el resumen* y finalmente *los apéndices*. En los apéndices, además de incluir cuadros, definiciones, bibliografías y descripciones de técnicas de medición, se puede agregar un apéndice técnico de circulación restringida en el cual se realizan derivaciones de fórmulas y de otros resultados de interés, no tanto para los usuarios de esos hallazgos, sino para los que necesiten conocer más del proceso de la investigación.

### **El protocolo: “Aplicación de ppd en una área de Chalco”**

Antes de presentar el proyecto de investigación, es conveniente informar al lector sobre las ideas generales del estudio y de los conceptos básicos que ayudarán a comprender mejor el desarrollo de esta memoria.

### **Acerca del PPD**

El PPD es una *vacuna* que se aplica en el antebrazo y que tiene como objetivo, identificar la posible presencia de la bacteria de la Tuberculosis (TB).

Procedimiento de aplicación y desarrollo: El PPD se aplica con una jeringa de características dadas y mediante cierta técnica, después de la aplicación se esperan 72 horas para observar la reacción de la vacuna.

Reacción y procedimiento de evaluación. La reacción consiste en una *roncha* (pápula roja) en el área de aplicación, se realiza la medición (con una regla común) con una precisión de un mm. Se considera que la medición es cero, si no aparece la roncha, en caso de tener medición, la longitud de la roncha es de vital

importancia, debido a que si mide 10 mm o más se considera al paciente como posible portador (positivo) de la bacteria de tuberculosis, en caso contrario se considera el resultado negativo.

#### *El objetivo de este estudio*

Se propone probar la efectividad de un PPD de fabricación nacional (PPD mexicano) para detectar la bacteria de la TB y compararlo con el PPD danés, que ya ha sido probada su efectividad.

#### *Otros comentarios de interés*

Se elige el área de Chalco porque se espera encontrar un alto índice de infección en esa zona

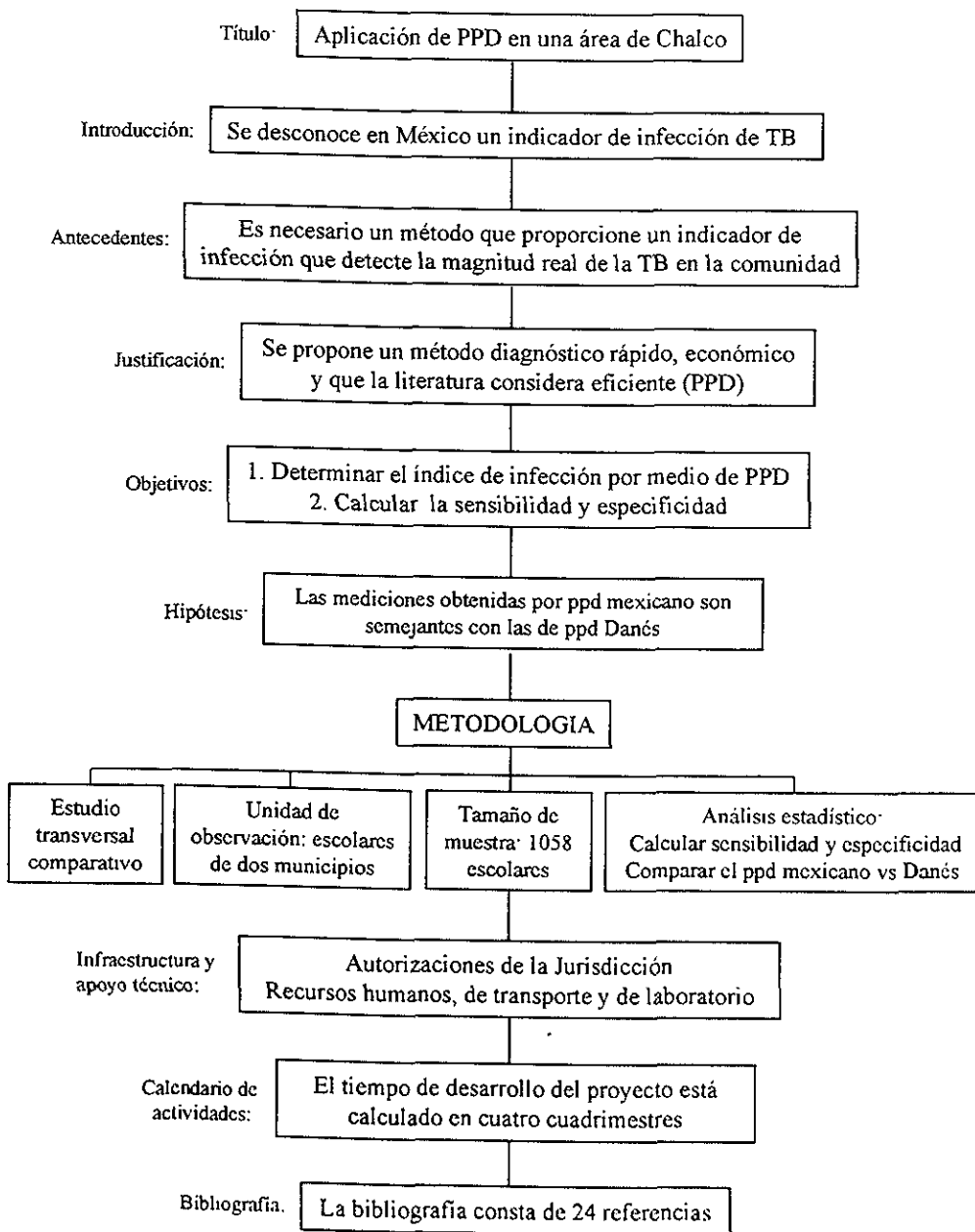
Algunos de los análisis como la Sensibilidad y Especificidad, Casos y Controles, presentaron alguna dificultad debido a lo novedoso en el procedimiento de análisis. Estos tipos de análisis son los principales para cubrir los objetivos del estudio

Es importante mencionar que el proyecto ya estaba diseñado, y que mi participación en el estudio es a partir de la recepción de la información (en cuestionarios) y consistía en lo siguiente: 1) Crear la base de datos, 2) Supervisar la captura, 3) Limpiar la base de datos; y 4) Realizar el análisis propuesto en el protocolo.

En el protocolo hay conceptos manjados en medicina y su significado no se presenta en esta memoria, sólo se comentan sobre temas que estén relacionados con el análisis y que faciliten la comprensión del estudio. Las justificaciones médicas se encuentran en el protocolo original (véase anexo). Los comentarios en general se realizan sobre tomas de análisis estadístico y los relacionados con las cuatro actividades antes mencionadas.

Para la mejor comprensión del protocolo se muestra un diagrama que resume la información del trabajo, enseguida se comenta cada uno de los elementos

Diagrama del protocolo de investigación "Aplicación de PPD en una área de Chalco"





*“Aplicación de ppd en una área de Chalco”<sup>\*</sup>*

*El título:* Es preciso y nos da la idea que será probado algún reactivo o medicamento y el mecanismo de prueba.

Dentro de la *justificación* del estudio, se pueden incluir también los dos elementos siguientes:

*La introducción:* Es el marco de referencia de la propuesta de estudio. Se hace una presentación del problema en el aspecto mundial de la TB y después se presenta el panorama en México y el desconocimiento de un indicador de infección de TB.

*Los antecedentes:* Se comentan de las áreas geográficas de interés y el lugar propuesto para estimar el índice de infección.

*La justificación:* La necesidad de contar con nuevos indicadores de infección eficaces de TB, se propone el método de PPD (mexicano) que la literatura considera eficiente.

*Objetivos:* 1) Determinar el índice de infección por medio de PPD mexicano; 2) Calcular la sensibilidad y especificidad del PPD mexicano; 3) Comparar las mediciones del PPD mexicano contra el PPD danés; y 4) Realizar un estudio de casos y controles

*Hipótesis:* Las mediciones generadas con PPD mexicano son semejantes a las mediciones generadas con el PPD danés.

En la *metodología* se consideraron varios rubros

*Tipo de estudio:* Es un estudio transversal comparativo

*El universo de estudio:* Escolares de los municipios de Chalco y Valle de Chalco

*Tamaño de la muestra:* Con los valores mencionados de prevalencia ( $p$ ) de 5% de positividad al PPD,  $\alpha=0.05$  y un poder de 80% ( $1-\beta$ ). El factor de pérdida se menciona de 8% más de la muestra. Se revisaron varias fórmulas y valores en tablas para reconstruir el tamaño de muestra y no se llegó a tal cifra, este

---

<sup>\*</sup>Se puede consultar en el anexo

aspecto de cálculo de muestra para diversos diseños de estudio, es diferente de cómo se manejaba el muestreo en la carrera. Se presentan unas tablas en el anexo en las cuales se basaron para el cálculo. En la tabla se observa que el tamaño de muestra requerido es de 434 (más el 20% por pérdida de información). El protocolo maneja un tamaño de muestra de 1114 escolares. No se encontraron referencias de tal cálculo.

El marco de muestreo consistía en un listado de escuelas del área de estudio con su respectiva población, al seleccionar la muestra en forma aleatoria, se iba acumulando la cantidad de alumnos, hasta completar el tamaño de la muestra requerido. El número resultante de escuelas fue de cinco.

*Análisis estadístico:* i) Descriptivo; ii) Comparativo; iii) Sensibilidad y especificidad (incluye curva ROC); iv) Casos y controles. Estos análisis se desarrollarán con más detalle en el capítulo 2.

*El diseño de la encuesta:* La encuesta aplicada no presenta el formato de cuestionario, es decir, no tiene la secuencia lógica, no aparecen las indicaciones como los pases o saltos, lo que dificulta su correcto llenado.

En algunas preguntas no se incluye el “no sabe” o “no especificó” en la respuesta. No se tiene instructivo de llenado, tampoco se realizó algún curso de capacitación para mostrar y ensayar su aplicación, además de no haberse hecho la prueba piloto que es necesaria para probar las preguntas.

El objetivo de la encuesta es la aplicación de la prueba tuberculínica (PPD) y obtener su medición, pero también se agregan preguntas relacionadas con el asma que es otro tema diferente al proyecto, incluso no se menciona nada de esto en el protocolo de investigación.

Sobre las preguntas incluidas en el cuestionario. Las primeras dos preguntas son llenadas por la enfermera después de revisar al niño y consultar la cartilla de vacunación. Puede sobreentenderse que tiene vacuna si está registrada en su cartilla de vacunación, sin que la enfermera encuentre la marca y viceversa, en ambos casos se considera que *presenta cicatriz*. En la pregunta 3) se presenta el término *reciente* que está sujeto a subjetividad y por lo mismo con posible sesgo en la respuesta, además de que se presenta al final de la pregunta el tecnicismo *tuberculosis*, y esto orilla a pensar si el entrevistado conozca su significado e interpretación. La pregunta 4) es de las llamadas de multirespuesta y no es objetiva, resultado de esto es que es posible marcar la mayoría de las opciones sin aportar algún indicio de preferencia o disponibilidad del servicio. Las preguntas 5) al 7) tiene como objeto identificar a niños asmáticos, al parecer las preguntas son más sencillas de contestar y por lo mismo bien podría suceder que un entrevistado al presentar tos, que contestase en algunos casos si (no obstante que diga la encuesta “*estando sano*”, incluso confunde), la

única palabra nueva y clave que se presenta es, "con silbido" que quizá, si pueda identificar al niño asmático. Las preguntas 8) al 9) están orientadas para los niños que ya han sido diagnosticados por un médico y sólo este grupo podrían contestar correctamente.

Regresando nuevamente al objetivo del estudio, las preguntas 8) Fecha de aplicación del PPD, y la 9) Nombres de los lectores (obsérvese que están duplicados los números) y la medición observada en mm.

Finalmente se tiene una parte de control en caso de positividad al PPD, situación que no ofrece ventajas debido a que la hoja no puede estar esperando el llenado al final de la toma de muestras y resultados. Es más práctico realizar un listado por separado de niños positivos y que se les de seguimiento a sus muestras y resultados por separado. Se agrega un estudio más de vivienda y contactos. El cuestionario es muy extenso considerando el diseño original del estudio

*Consideraciones éticas:* Se presenta en el anexo la hoja de consentimiento que firmaron los padres de los escolares para autorizar la aplicación de PPD. No se presentaron demasiadas negativas de participación en el estudio. La aplicación del PPD no ponía en peligro la salud del niño o causaba reacciones secundarias y para aclarar estas dudas se convocaba a una plática extensa a los padres de familia y ahí mismo se les pedía su consentimiento, además en caso de salir positivo se ofrecería el seguimiento del paciente con las adecuadas medidas médicas para su tratamiento.

*Técnicas de aplicación.* Se mencionan las definiciones operacionales utilizadas para este protocolo.

*Infraestructura y Apoyo Técnico:* Se solicitaron autorizaciones a la Jurisdicción de Amecameca, Solicitud de Recursos Humanos y Apoyos de laboratorio del Instituto de Biomédicas-UNAM (Cancelado).

*Calendario de actividades* Se calculó en cuatro cuatrimestres.

*Bibliografía:* Se reportaron 24 referencias de artículos sobre el tema.

## CAPITULO 2

## EL ANALISIS ESTADISTICO DEL PROTOCOLO

### Preparación de la base de datos y análisis

El diseño de la base se realizó siguiendo la distribución de variables captadas en el cuestionario aplicado cuidando la calidad de la captura, mediante la codificación de las variables y creando un archivo de validación (sólo permite la entrada de un rango determinado para cada variable) asignada a la base de datos, se realizó una verificación de los registros capturados mediante un muestreo al término de ésta, para corroborar la calidad de la información. Hay que mencionar que la base de datos es el insumo principal para realizar el análisis estadístico y que la calidad de éste, dependerá principalmente del diseño de un buen cuestionario y que se capte en una base de datos con validación

El diseño de la base de datos y la captura se realizó en el paquete estadístico Epi-Info 6 (versión 6.04; 1996 - versión en español). Este software está enfocado al análisis de estudios para la salud pública (estudios epidemiológicos), es de distribución gratuita y muy sencillo en su manejo para generar bases de datos con validación en la captura. Para el análisis se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS para windows versión 8 y STATA versión 5. La elección de cada paquete estadístico está en función de las necesidades del análisis, limitaciones del paquete y del conocimiento en el manejo del mismo

### Procedimiento de análisis estadístico

El procedimiento a seguir durante el análisis marcado en el protocolo consisten en: i) El estudio *descriptivo* que presenta las características de la población de estudio y despliega información recomendada en literatura referente al tema. ii) El estudio *comparativo* entre dos tipos de PPD (danés y mexicano) para determinar la semejanza entre ambos. iii) El estudio llamado de *sensibilidad y especificidad* que determina la eficacia de detección del PPD mexicano respecto del danés (incluyendo la curva ROC). iv) El estudio de *casos y controles* para determinar las posibles causas (factores de riesgo) que determinaron la positividad en la variable de respuesta (medición de PPD mayor o igual 10 mm). Asimismo una propuesta del *modelo logístico* que identifique las variables con mayor riesgo que determina la positividad de reacción por PPD

## Estudio Descriptivo

Las estadísticas descriptivas constituye el aspecto más básico e importante de la investigación porque muestra a detalle las características de la población que se está estudiando. O también si es el caso responde a preguntas que se habían planteado desde el inicio de la investigación, que se sospechaba y no se podían plantear de manera formal como hipótesis por no tener respaldo de otro estudio semejante

Este tipo de análisis descriptivo ordena los datos, los agrupa, clasifica y resume, presentándose en cuadros y/o gráficas para su más clara interpretación.

Las medidas de tendencia central, como la media, mediana o moda constituyen características de las variables cuantitativas, se pueden presentar de diversas maneras al describir las características típicas de una población.

La variabilidad de los datos más comunes como la varianza, desviación estándar y rango se utilizan cuando se quiere profundizar más en el análisis de una variable, apoyándose en un gráfico para visualizar más claramente la dispersión de los datos.

Regularmente durante la presentación de los resultados del protocolo de investigación, se mencionan las características demográficas de la población de estudio (pirámide de población y distribuciones porcentuales de algunas variables), en esta parte se pueden detectar algunos sesgos muy comunes como la autoselección, la preferencia por alguna edad, la mayor participación de algún sexo, y otros. Una vez identificado algún tipo de sesgo es posible controlarlo (diluirlo) en la etapa del análisis, por ejemplo estratificando.

Por lo general en el estudio se presentan cruces de variables o tablas de acuerdo a las variables de interés, incluyendo algunos análisis sencillos *recomendados* en las bibliografías

Es importante señalar que los estudios descriptivos, generan ideas potenciales (hipótesis) que se pueden proponer o desarrollar en próximos protocolos de investigación, es decir, un primer estudio descriptivo sirve para presentarlo como antecedente de un futuro proyecto.

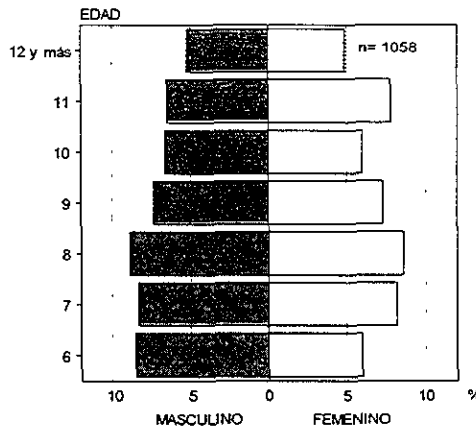
**Estadísticas descriptivas del protocolo de aplicación de PPD**

El proceso de la recopilación de la información se realizó mediante encuesta aplicada (cuestionario; véase anexo). El estudio comparativo de PPD danés contra mexicano se realizó con 1114 escolares.

La pérdida de información fue de 56 niños que representa el 5.0 % del total del universo, el motivo de la pérdida fue porque no asistieron los niños a clases el día de la lectura (72 hrs después de la aplicación, se cuidó realizar la aplicación de PPD para que el día de la lectura no cayera en sábado o domingo).

La distribución por edad y sexo de los 1058 niños que tuvieron aplicación se presenta en la gráfica 1

**Gráfica 1 PIRAMIDE DE POBLACION DE ESCOLARES CON APLICACION DE PPD MEXICANO Y DANES**



En la pirámide se observan las características demográficas generales de la población de estudio. Se espera una estructura semejante (distribución uniforme) en las edades de 6 a 11 años, suponiendo que los grados escolares tienen un tamaño fijo de niños por grupo con igual cantidad de niños y niñas, sin embargo se observa en la gráfica que se cuenta con menos población de 6 años (en teoría de primer año) y los volúmenes de población en adelante son muy parecidos, hasta la edad de 12 años y más, que es muy pequeña la contribución. Este tipo de presentación de las características de la población de estudio se presenta al inicio de los análisis posteriores en todo protocolo de investigación.

Presentando estos mismos resultados en el formato de tabla, es decir, con valores absolutos y relativos, algunas veces se prefiere esta presentación a la pirámide de población

La presentación de la tabla sería la siguiente:

TABLA 1. DISTRIBUCION POR EDAD SEGUN SEXO

			GENERO DEL NIÑO		Total
			MASCULINO	FEMENINO	
EDAD DEL NIÑO (años)	6	Count	90	64	154
		% of Total	8.5%	6.0%	14.6%
	7	Count	88	87	175
		% of Total	8.3%	8.2%	16.5%
	8	Count	94	91	185
		% of Total	8.9%	8.6%	17.5%
	9	Count	77	77	154
		% of Total	7.3%	7.3%	14.6%
	10	Count	70	64	134
		% of Total	6.6%	6.0%	12.7%
	11	Count	69	82	151
		% of Total	6.5%	7.8%	14.3%
	12 y más	Count	54	51	105
		% of Total	5.3%	4.9%	10.0%
Total		Count	542	516	1058
		% of Total	51.2%	48.8%	100.0%

La distribución por sexo total es muy parecida, lo cual indica que no se presenta sesgo en esta variable para el estudio (51.2% varones y 49.8 mujeres).

Considerando que la variable objetivo del estudio es la medición resultante de PPD en mm en adelante se presentan las tablas cruzadas con otras variables que son muy comúnmente presentadas en todo tipo de estudio como son: edad y también por género, buscando o confirmando lo que dice la literatura sobre el tema. En este trabajo se presentarán solamente las de mayor interés.

Al realizar las mediciones resultantes del PPD, se opta en algunos análisis por agrupar con algún criterio (justificado) para presentar los resultados de manera más sencilla y poder interpretar los resultados.

En la siguiente tabla se realizaron los puntos de corte del PPD bajo la consideración siguiente. el rango de 0 a 5 mm nos indica del claro resultado negativo de la prueba, el siguiente rango de 6 a 9 mm nos ayuda a discriminar en una posible positividad, y el último rango de 10 mm o más nos muestra a los niños con clara respuesta positiva al PPD. También se agrupó por edad con el fin de identificar más claramente si hubiera alguna asociación con la variable de PPD

La siguiente tabla presenta los resultados obtenidos al aplicar las pruebas tuberculínicas de PPD mexicano según la distribución por edad.

**TABLA 2. DISTRIBUCION DEL PPD MEXICANO POR GRUPOS DE EDAD  
SEGÚN PUNTOS DE CORTE**

			PUNTOS DE CORTE DE PPD MEXICANO			Total
			0 a 5 mm	6 a 9 mm	10 mm o más	
GRUPO DE EDAD	6 - 7 AÑOS	Count	287	25	17	329
		% of Total	27.1%	2.4%	1.6%	31.1%
	8 - 9 AÑOS	Count	299	26	14	339
		% of Total	28.3%	2.5%	1.3%	32.0%
	10 - 11 AÑOS	Count	237	33	15	285
		% of Total	22.4%	3.1%	1.4%	26.9%
	12 AÑOS Y MAS	Count	87	10	8	105
		% of Total	8.2%	.9%	8%	9.9%
Total		Count	910	94	54	1058
		% of Total	86.0%	8.9%	5.1%	100.0%

Se observa el porcentaje de positividad muy parecido en los grupos de edad, no siendo consistente con lo reportado en la literatura que indica que al aumento de edad se espera mayor respuesta de positividad al PPD. Se tiene que revisar que sucede con este hecho y encontrar la justificación de esta situación

**TABLA 3. DISTRIBUCION DEL PPD MEXICANO POR GENERO  
SEGÚN PUNTOS DE CORTE**

			PUNTOS DE CORTE DE PPD MEXICANO			Total
			0 a 5 mm	6 a 9 mm	10 mm o más	
GENERO DEL NIÑO	MASCULINO	Count	463	51	28	542
		% of Total	43.8%	4.8%	2.6%	51.2%
	FEMENINO	Count	447	43	26	516
		% of Total	42.2%	4.1%	2.5%	48.8%
Total		Count	910	94	54	1058
		% of Total	86.0%	8.9%	5.1%	100.0%

Se observa una distribución en igual proporción en la positividad en niños y niñas (del 2.5%), como se esperaba que fuera indistinta por sexo.



La siguiente tabla muestra una situación de controversia en la literatura, se refiere a que la presencia de la cicatriz (ser vacunado con BCG) modifica substancialmente la reacción del PPD, debido a que la vacuna produce los anticuerpos que inducen la respuesta observada.

TABLA 4. DISTRIBUCION DEL PPD MEXICANO POR PRESENCIA DE CICATRIZ SEGÚN PUNTOS DE CORTE DE PPD MEXICANO

			PUNTOS DE CORTE DE PPD MEXICANO			Total
			0 a 5 mm	6 a 9 mm	10 mm o más	
¿PRESENTA CICATRIZ?	SI	Count	769	85	50	904
		¿PRESENTA CICATRIZ?	85.1%	9.4%	5.5%	100.0%
	NO	Count	115	7	4	126
		¿PRESENTA CICATRIZ?	91.3%	5.6%	3.2%	100.0%
Total		Count	884	92	54	1030
		¿PRESENTA CICATRIZ?	85.8%	8.9%	5.2%	100.0%

Nota: Solo se consideraron 1030 niños para los cálculos de esta tabla, omisión de la variable en 28 niños (2.65%)

Se observa que al parecer tienen una tendencia semejante, al realizar una prueba estadística para probar la independencia entre las variables resulta  $\chi^2 = 3.499$ ;  $p=0.174$ , indica que la presencia de cicatriz no tiene ninguna relación con la reacción al PPD.

Considerando que hay otros análisis para aprovechar la información de las variables cuantitativas, se podría contestar la pregunta ¿Los grupos de presencia de cicatriz son iguales en sus reacciones al PPD? Al comparar a los grupos en sus medias o medianas según sea el supuesto a elegir y comprobar estadísticamente si sus distribuciones de PPD son semejantes, entonces tendríamos que aplicar una prueba no paramétrica (Wilcoxon) y resulta que los grupos no son iguales ( $p=0.002$ ).

El manejo de este tipo de tablas donde se colapsan (agrupan) variables cuantitativas no son las más adecuadas para presentar, sin embargo es muy común encontrarlas en el informe de resultados. Ejemplo.

TABLA 5 CONCORDANCIA DEL PPD MEXICANO Y DANES SEGÚN PUNTOS DE CORTE

			PUNTOS DE CORTE DE PPD MEXICANO			Total
			0 a 5 mm	6 a 9 mm	10 mm o más	
PUNTOS DE CORTE DE PPD DANES	0 a 5 mm	Count	877	28	13	918
		% of Total	82.9%	2.6%	1.2%	86.8%
	6 a 9 mm	Count	30	37	3	70
		% of Total	2.8%	3.5%	.3%	6.6%
	10 o más mm	Count	3	29	38	70
		% of Total	.3%	2.7%	3.6%	6.6%
Total		Count	910	94	54	1058
		% of Total	86.0%	8.9%	5.1%	100.0%

## **Estudio Comparativo**

Para realizar un análisis comparativo, es necesario disponer de por lo menos dos grupos a comparar, indagar si se refieren a grupos independientes o pareados, conocer las características de la variable de estudio, suponer (o probar) si hay normalidad o no en la variable objetivo, considerar el tamaño de la muestra y saber cual es la hipótesis a probar. Una vez identificando estas características, se tienen elementos suficientes para elegir la adecuada prueba estadística.

La prueba estadística de Wilcoxon es la adecuada para el presente estudio comparativo, debido a que las mediciones de PPD no tienen asignada alguna función de distribución, es decir, no suponen ningún tipo de distribución conocido y por eso son llamadas también "libres de distribución". Las pruebas de Wilcoxon es una de las llamadas pruebas no paramétricas, también son conocidas como pruebas de rangos, esto indica que el parámetro a comparar son los rangos y no necesariamente valores numéricos estrictamente (promedios) A continuación se mencionarán las características de las pruebas no paramétricas 1) Es muy sencillo su cálculo y el estimador principal es la mediana; 2) El manejo de muestras pequeñas (datos menores de 30). La inferencia estadística es indistinta para las pruebas no paramétricas como las paramétricas, de igual forma se analizan dos casos importantes: 1) La estimación de parámetros ya sean puntual o por intervalo, y; 2) Las pruebas de hipótesis (que es la que nos ocupa por el momento), que significa sacar una conclusión de nuestros datos, entonces el problema principal de la inferencia estadística es determinar si los resultados que se presentan son semejantes o diferentes y si las diferencias entre las dos muestras son debidas al azar o si las diferencias encontradas entre las dos son consideradas iguales. Los procedimientos de la inferencia estadística nos permiten determinar en términos de probabilidad, si la diferencia observada está dentro del rango en el que podría aparecer fácilmente por azar, o si es tan grande que significa que las dos poblaciones son con mucha probabilidad de dos poblaciones diferentes.

Se sobreentiende que el estadístico debe conocer la formulación de la hipótesis de nulidad ( $H_0$ ) en el protocolo. Por lo general se encuentra enunciada textualmente en el protocolo (objetivos o hipótesis), no con la presentación del formato estadístico ( $H_0$ ), pero sí dando la idea de lo que se quiere probar

Se debe especificar del nivel de significancia ( $\alpha$ ) y del tamaño de la muestra ( $n$ ); El cálculo del estadístico de prueba con los datos de la muestra; y la determinación de la aceptación o rechazo de la hipótesis nula

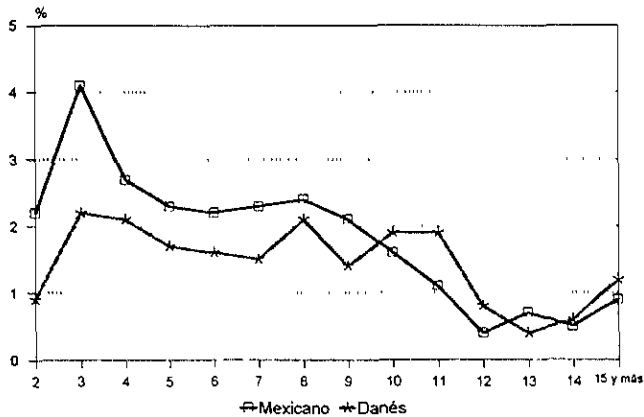
Las características de este estudio nos indican (por literatura o por la distribución) que se trata de una función de distribución no simétrica (no paramétrica). Este estudio va a comparar las medianas de dos poblaciones (la distribución de PPD danés con la de mexicano). Las dos muestras provienen del mismo individuo (muestra relacionadas o pareadas) Estas características nos indican que la mejor prueba a aplicar es la de Wilcoxon de rangos y la de signos, se procede a calcular las dos. Los supuestos que manejan estas pruebas son los siguientes:

La hipótesis de nulidad es  $H_0: med(A) = med(B)$ ; las medianas de los grupos son iguales, es decir, las diferencias entre las mediciones es cero. Se esperaría que la mitad de las mediciones por pareja sea  $X_a > X_b$  y la otra mitad  $X_a < X_b$ , es decir la mitad de las diferencias fueran positivas y la otra negativas. Sólo se rechaza  $H_0$  si hay muchas diferencias de un signo cualquiera. En la prueba de signo se puede aplicar a una cola si las diferencias se esperan en un sólo sentido las diferencias, o de dos colas si no importa el sentido de las diferencias encontradas.

**Estudio comparativo. Mediciones de PPD danés comparadas con PPD mexicano**

Se pueden apreciar en la gráfica 1, la distribución de las mediciones de PPD danés y mexicano

**GRAFICA 1 DISTRIBUCION DE PPD DANES Y MEXICANO**



Al realizar la prueba estadística de Wilcoxon, la salida 1 (próxima página) presenta evidencia para no rechazar  $H_0$ : ( $p=0.519$  en la prueba de rangos y  $p=0.104$  en la prueba del signo). Esto nos indica que las mediciones de PPD danés y mexicano son semejantes. Considerando el tamaño grande de la muestra, se realizó la prueba estadística que supone normalidad y resultó un valor de  $p=0.105$ . Estas corridas estadísticas se realizaron en el paquete estadístico SPSS versión 8 para windows.

Salida 1. Pruebas estadísticas no paramétricas (SPSS)

**Wilcoxon Signed Ranks Test**

**Ranks**

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
MEDICION DE PPD DANES (mm) - MEDICION DE PPD MEXICANO	Negative Ranks	124 <sup>a</sup>	161.02	19966.00
	Positive Ranks	152 <sup>b</sup>	120.13	18260.00
	Ties <sup>c</sup>	782 <sup>c</sup>		
	Total	1058		

- a. MEDICION DE PPD DANES (mm) < MEDICION DE PPD MEXICANO
- b. MEDICION DE PPD DANES (mm) > MEDICION DE PPD MEXICANO
- c. MEDICION DE PPD MEXICANO = MEDICION DE PPD DANES (mm)

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	MEDICION DE PPD DANES (mm) - MEDICION DE PPD MEXICANO
Z	-.645 <sup>a</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.519

- a. Based on positive ranks.
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test

**Sign Test**

**Frequencies**

		N
MEDICION DE PPD DANES (mm) - MEDICION DE PPD MEXICANO	Negative Differences <sup>a</sup>	124
	Positive Differences <sup>b</sup>	152
	Ties <sup>c</sup>	782
	Total	1058

- a. MEDICION DE PPD DANES (mm) < MEDICION DE PPD MEXICANO
- b. MEDICION DE PPD DANES (mm) > MEDICION DE PPD MEXICANO
- c. MEDICION DE PPD MEXICANO = MEDICION DE PPD DANES (mm)

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	MEDICION DE PPD DANES (mm) - MEDICION DE PPD MEXICANO
Z	-.1625
Asymp. Sig. (2-tailed)	.104

- a. Sign Test

### Estudio de sensibilidad y especificidad

La validez de las mediciones se refiere a la capacidad con la que un método mide la característica que el investigador realmente quiere medir. La mejor y más obvia manera de evaluar la validez de una prueba es mediante comparación de un criterio llamado estándar de oro (prueba ya validada), que se sabe es lo más parecido a la realidad.

De una tabla de contingencia de 2x2, el procedimiento para el cálculo de sensibilidad y especificidad es el siguiente:

Tabla para el cálculo de Sensibilidad y Especificidad

		Estándar de oro		
		+(enfermos)	-(sanos)	
Criterio a probar	+(enfermos)	A	B	A+B
	-(sanos)	C	D	C+D
		A+C	B+D	A+B+C+D

Esta tabla tiene como característica que los factores marginales (A+C) y (B+D) son considerados los valores reales de la prueba (estándar de oro).

La *sensibilidad* = el factor A / el factor A+C

La *especificidad* = el factor D / el factor B+D

El objetivo de la sensibilidad de la prueba es su capacidad de detectar a los casos de la enfermedad, es decir, los que realmente están enfermos.

El objetivo de la especificidad de la prueba es su capacidad de detectar a los sujetos libres de la enfermedad, es decir, los que en realidad están sanos.

Se desea que ambas pruebas sean altas, esto indica que se tiene una gran capacidad discriminatoria y que la detección del método es muy parecido o semejante al estándar de oro y se podría utilizar con gran confianza para realizar clasificaciones con gran precisión.

**Sensibilidad y especificidad en el protocolo**

En el protocolo propuesto, se toma como estándar de oro (ideal) las mediciones resultantes del PPD danés, considerando el criterio de clasificación en 10 mm (punto de corte) y se cruzan las mediciones generadas por el PPD mexicano también el punto de corte de 10 mm.

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 6 del anexo (las tablas se generaron en el paquete estadístico EPI-INFO)

**TABLA 6. CALCULO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD (Punto de corte 10 mm)**

Mexicano	Danés		
	Mayor igual a 10 mm	Menor de 10 mm	Total
Mayor igual a 10 mm	38	16	54
Menor de 10 mm	32	972	1004
Total	70	988	1058

**Cribaje**

**Medidas de asociación e intervalo de confianza al 95%**

		Intervalo de confianza			Intervalo de confianza
Sensibilidad	54.3%	(42.0, 66.1)	Valor predictivo positivo	70.4%	(56.2, 81.6)
Especificidad	98.4%	(97.3, 99.0)	Valor predictivo negativo	96.8%	(95.5, 97.8)

Los resultados muestran que es bajo el valor de la sensibilidad (54.3%) y sólo detectaría a la mitad de niños con diagnóstico positivo, la especificidad sin embargo es alta. Para fines de este estudio se considera más útil la medida de sensibilidad, porque es más importante identificar a los posibles portadores de la bacteria de la TB, que identificar a los que en realidad no la tienen.

Enseguida se presentan otros cálculos de sensibilidad y especificidad cambiando los puntos de corte del PPD danés a 8 y 6 mm por fines prácticos, el objetivo es encontrar un corte adecuado, donde la sensibilidad sea considerada aceptable y pueda ser útil para fines del estudio

TABLA 7. CALCULO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD (Punto de corte 8 mm)

Mexicano	Danés		
	Mayor igual a 8 mm	Menor de 8 mm	Total
Mayor igual a 8 mm	72	29	101
Menor de 8 mm	35	922	957
Total	107	951	1058

Cribaje

Medidas de asociación y 95% intervalo de confianza

		Intervalo de confianza			Intervalo de confianza
Sensibilidad	67.3%	(57.5, 75.9)	Valor predictivo positivo	71.3%	(61.3, 79.6)
Especificidad	97.0%	(95.6, 97.9)	Valor predictivo negativo	96.3%	(94.9, 97.4)

TABLA 8. CALCULO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD (Punto de corte 6 mm)

Mexicano	Danés		
	Mayor igual a 6 mm	Menor de 6 mm	Total
Mayor igual a 6 mm	107	41	148
Menor de 6 mm	33	877	910
Total	140	918	1058

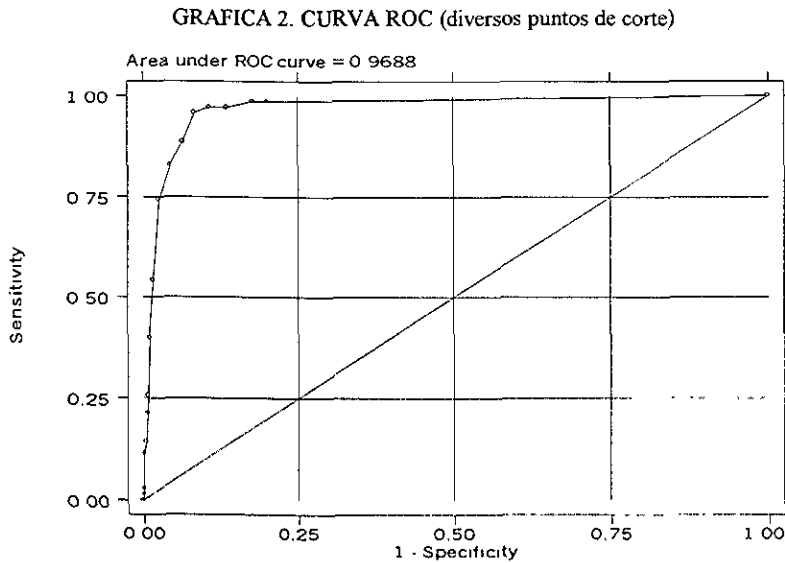
Cribaje

Medidas de asociación y 95% intervalo de confianza

		Intervalo de confianza			Intervalo de confianza
Sensibilidad	76.4%	(68.4, 83.0)	Valor predictivo positivo	72.3%	(64.2, 79.2)
Especificidad	95.5%	(93.9, 96.7)	Valor predictivo negativo	96.4%	(94.9, 97.5)

Como se observa se pueden proponer varios puntos de corte en las mediciones de PPD danés y generar tablas para obtener parejas ordenadas de sensibilidad y especificidad, y así elegir una que produzca las más alta sensibilidad y especificidad. Este procedimiento podría ser muy tedioso, como alternativa está la llamada curva ROC, que representa gráficamente todos los posibles puntos de corte en el PPD danés y así elegir el más conveniente.

En realidad lo que se grafica son las parejas ordenadas (sensibilidad, 1-especificidad) generadas por cada tabla y se elige el punto más cercano a la esquina NO, considerado como el óptimo



number of observations = 1058. area under ROC curve = 0.9688

La salida gráfica se generó con el paquete estadístico STATA versión 5



## Estudio de Casos y Controles

El estudio de casos y controles es también llamado estudio retrospectivo, la dirección que sigue en teoría es que ya ha sucedido el efecto (por eso se llaman casos) y se pretende determinar la causa

Los *casos*. Se les llama así a los individuos que tienen una condición particular o una enfermedad (por lo general), según una definición operativa determinada de antemano

Este grupo es comparado con una serie de individuos que no tienen esta condición particular o enfermedad, es decir, un grupo control. Estos dos grupos (casos y controles) son comparados respecto a ciertas características o exposiciones (sospechosas) en el pasado que pudieran ser relevantes, para desarrollar la condición citada o la enfermedad de estudio.

Para realizar su análisis se construye una tabla de 2x2 y se realiza el cociente  $(a)(c) / (b)(d)$  llamado OR (razón de momios).

El modelo logístico es una generalización, al construir varias tablas de 2x2. Este modelo se utiliza para estimar riesgos a que están sujetos los grupos (casos y controles) según el peso que se le asigna a cada coeficiente en el modelo. El soporte teórico de este modelo es parecido al del modelo de regresión lineal múltiple, sólo con la modificación que en la variable de respuesta es dicotómica (si tiene la característica se asigna el valor uno y cero si carece de ella). No supone independencia en las variables regresoras. El análisis en el modelo logístico tiene relevancia en los valores que arroje los coeficientes asignados a las variables regresoras (al igual que el modelo lineal), estos coeficientes se llaman Odds ratio (razón de momios) que se definen como la probabilidad de ocurrencia sobre la probabilidad de no ocurrencia.

La forma de interpretar los valores de OR es la siguiente. dado un valor de OR, se analizan los intervalos de confianza y i) Si se incluye la unidad, entonces no hay ninguna relación entre las variables involucradas, pero si ii) La unidad no está incluida en el intervalo, entonces hay algún riesgo o protección.

El término *interacción*, se refiere a la combinación de las variables regresoras y que deben ser consideradas en el modelo; el término *confusión* se refiere al aumento o disminución en los valores de la respuesta en presencia de una variable (confusora). Estos dos conceptos no serán aplicados en la propuesta de análisis

**Estudio de Casos y Controles en el protocolo**

Dado que los cruces de variables siempre es en una tabla de 2x2, es decir, las variables tienen que tener dos características solamente. Para la aplicación de la variable de respuesta (medición de PPD danés) se categoriza negativo (con cero) si sus mediciones son menores de 10 mm y se considera positivo (con uno) si sus mediciones son de 10 y más mm.

El criterio de análisis consiste en observar los valores del intervalo de confianza del OR, si contiene el intervalo a la unidad, se considera que no hay relación alguna entre estas variables. Estadísticamente significa que no se puede rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ : Son independientes las variables). Es muy semejante a lo que se probaría en la tabla de contingencia con una  $\chi^2$ , sin embargo la prueba con OR tiene la ventaja de poder estimar un número de veces la presencia del riesgo determinado por el OR.

En base a estas consideraciones se presenta la siguiente tabla:

**TABLA 9. CALCULO DE RAZON DE MOMIOS  
POSITIVIDAD AL PPD Y PRESENCIA DE CICATRIZ**

Count

		POSITIVIDAD DE PPD DANES (10 mm o más)		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
¿PRESENTA CICATRIZ?	SI	63	841	904
	NO	6	120	126
Total		69	961	1030

	Value	95% Confidence interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for ¿PRESENTA CICATRIZ? (SI / NO)	1.498	.635	3.537
For cohort POSITIVIDAD DE PPD DANES (10 mm o más) = POSITIVO	1.463	.647	3.311
For cohort POSITIVIDAD DE PPD DANES (10 mm o más) = NEGATIVO	.977	.936	1.020
N of Valid Cases	1030		

El intervalo de confianza del OR incluye a la unidad, se dice entonces que el estar vacunado (presenta cicatriz) no tiene relación alguna con la positividad al PPD (son independientes) Igual al resultado obtenido en la tabla 4

TABLA 10 CALCULO DE RAZON DE MOMIOS  
POSITIVIDAD AL PPD Y GENERO DEL NIÑO

Count

		POSITIVIDAD DE PPD DANES (10 mm o más)		Total
		POSITIVO	NEGATIVO	
GENERO DEL NIÑO	MASCULINO	29	513	542
	FEMENINO	41	475	516
Total		70	988	1058

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for GENERO DEL NINO (MASCULINO / FEMENINO)	655	401	1.071
For cohort POSITIVIDAD DE PPD DANES (10 mm o más) = POSITIVO	.673	.425	1.067
For cohort POSITIVIDAD DE PPD DANES (10 mm o más) = NEGATIVO	1.028	.996	1.062
N of Valid Cases	1058		

Se observa que el intervalo de confianza del OR incluye a la unidad, se dice entonces que, la positividad es independiente del género del niño, en otras palabras, resultan con positividad igual los niños que las niñas.

Al construir varias tablas semejantes a estas e interpretarlas al mismo tiempo nos lleva a pensar en un mecanismo como el modelo de regresión múltiple, con la diferencia de que este nuevo modelo llamado *logístico*, maneja la variable de respuesta (positividad al PPD danés) como dicotómica y se manejan las variables independientes: edad, sexo y presenta cicatriz (las primeras dos continuas y la tercera dicotómica), el supuesto de independencia de variables independientes aquí no se considera, se dice que es un modelo para determinar los riesgos, porque estima los OR generados como factor de riesgo o protector.

A continuación se presentan varios modelos de regresión logística, iniciando con un modelo de tres variables independientes y disminuyendo cada vez para encontrar la mejor interpretación de los datos.

En estos modelos no se incluyen las interacciones entre variables y por lo mismo no se puede aplicar claramente el principio de parsimonia que se busca en los modelos de regresión en general.

**Salida 2. Modelos logísticos (STATA)**

logistic posidan edad sexo cicatriz  
Logit Estimates

Number of obs = 1030  
chi2(3) = 11.50  
Prob > chi2 = 0.0093  
Pseudo R2 = 0.0227

Log Likelihood = -247.40834

posidan	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
edad	1.190956	.0745366	2.792	0.005	1.053472	1.346383
sexo	1.473811	.3739398	1.529	0.126	.8963393	2.423323
cicatriz	.6129695	.2704047	-1.109	0.267	.2581907	1.455248

La variable edad (años) es la única que resulta significativa. Para la siguiente corrida se elimina la variable cicatriz (menos significativa), para observar si se modifican los valores de OR de manera importante.

logistic posidan edad sexo  
Logit Estimates

Number of obs = 1058  
chi2(2) = 11.25  
Prob > chi2 = 0.0036  
Pseudo R2 = 0.0218

Log Likelihood = -252.10086

posidan	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
edad	1.194473	.0734018	2.892	0.004	1.058934	1.347361
sexo	1.485421	.3743271	1.570	0.116	.9064553	2.434182

Nuevamente la edad sigue siendo significativa, indicando que por cada año que aumente la edad del niño se tiene un incremento en el riesgo del 19% en la positividad (del OR=1.19).

logistic posidan edad  
Logit Estimates

Number of obs = 1058  
chi2(1) = 8.75  
Prob > chi2 = 0.0031  
Pseudo R2 = 0.0170

Log Likelihood = -253.35111

posidan	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
edad	1.198698	.0734519	2.958	0.003	1.063044	1.351663

El modelo ahora prueba únicamente a la edad, confirmando el valor del riesgo de 19% de aumento en positivos conforme aumente un año la edad.

A continuación se presentan solas las otras dos variables que indican el valor ajustado (real) del riesgo en el universo de positivos de PPD danés

logistic posidan sexo  
Logit Estimates

Number of obs = 1058  
chi2(1) = 2.89  
Prob > chi2 = 0.0891  
Pseudo R2 = 0.0056

Log Likelihood = -256.28119

posidan	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
sexo	1.526897	.3830277	1.687	0.092	.9338617	2.496529

logistic posidan cicatriz  
Logit Estimates

Number of obs = 1030  
chi2(1) = 0.94  
Prob > chi2 = 0.3322  
Pseudo R2 = 0.0019

Log Likelihood = -252.68662

posidan	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
cicatriz	.6674603	.2925137	-0.922	0.356	.2827401	1.575663

Los procedimientos de análisis se realizaron en el paquete estadístico STATA.

*La presentación oficial de este protocolo de investigación se realizó en un congreso internacional en Brasil en el período del 20 al 27 de octubre de 1997, presentado por el Dr Miguel Angel Vaca Marin.*

ESTA TESIS DE DESEMPEÑO PROFESIONAL  
SALIR DE LA BIBLIOTECA NO DEBE

## DISCUSION Y PROPUESTAS

*Discusión.* La formación profesional del actuario se ha enfocado primordialmente al área de seguros y Finanzas Y por el contrario no se ha difundido el área de estadística.

*Propuesta.* Exponer las perspectivas del actuario en el área de la estadística La presente memoria pretende exponer una visión general de las actividades que puede realizar el actuario en esta área

*Discusión* Hay un desconocimiento generalizado sobre la participación del actuario en la investigación.

*Propuesta* Difundir y promover el servicio social en el área de la investigación para actuarios con formación estadística. Realizar convenios de servicio social con instituciones que desarrollen investigación.

*Discusión.* La experiencia con estadística aplicada (por ejemplo a la medicina o sector salud), son temas muy poco conocidos durante la formación profesional de actuario y al integrarse el actuario a un equipo de investigación lo hace con desventaja.

*Propuesta* Integración al nuevo plan de estudios de actuaría, materias obligatorias u optativas tales como la estadística aplicada a la medicina, (Bioestadística) y metodología de la investigación. Además de dar continuidad a los estudios en otras escuelas especializadas como la del IIMAS (UNAM) donde se imparte la Especialidad en Estadística Aplicada; ahí se expone una visión general de lo que es la investigación y el lugar que ocupa la estadística en ella.

## CONCLUSIONES

1. Existe una gran limitante inicial durante la integración del actuario (como estadístico) al equipo multidisciplinario de investigación en el sector salud, como el lenguaje técnico manejados durante el desarrollo del protocolo y algunos nuevos métodos estadísticos propuestos en los protocolos de investigación.
2. En el área de investigación médica se observa un desconocimiento generalizado en el uso y manejo de la estadística. Por esta razón, es necesario formar un equipo multidisciplinario que debe incluir a un estadístico (actuario con conocimientos de estadística). La integración o participación del actuario en un equipo multidisciplinario de investigación, es tan importante como la estadística lo es en un protocolo de investigación.
3. La principal actividad del actuario (como estadístico) en un protocolo de investigación consiste en: analizar la información y realizar la(s) prueba(s) estadística(s) que se propongan en el protocolo
4. La máxima aportación del actuario en la investigación es por etapas. 1) Participar en los diversos protocolos de investigación para ganar experiencia, 2) Siendo colaborador en las investigaciones, y más adelante como; 3) Investigador principal

## **BIBLIOGRAFIA**

- Abramson, J. H. (1990), *Métodos de estudio en medicina comunitaria*, Ediciones Díaz de Santos
- Buck, Carol. (1988), *El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas*, OPS.
- Canavos C. G. (1988), *Probabilidad y de Estadística: Aplicaciones y Métodos*, Mc Graw Hill.
- Dawson-Saunders, B., Trapp, R. G. (1993), *Bioestadística Médica, El Manual Moderno*.
- EPI-INFO versión 6.04a (1996), *Manual de referencia (en español; noviembre 1996)*.
- Garza, M. A. (1988), *Manual de técnicas de investigación para estudiantes de ciencias sociales*, El Colegio de México.
- Kleinbaum D. G., Kupper L. L., Mungenstem H (1982), *Epidemiology Research, Lifetime Learning*.
- Leach, C. (1979), *Fundamentos de estadística Enfoque no paramétrico para ciencias sociales*, Limusa.
- Lilienfeld, M A. (1976), *Foundations of epidemiology*, Oxford University Press.
- Lizasoain, H. L., Joaristi, O. L. (1995), *SPSS para Windows*, Paraninfo.
- Mendenhall, W. y Col. (1986), *Estadística Matemática con aplicaciones*, Grupo Editorial Iberoamérica.
- Méndez, R. I. y Col. (1984), *El protocolo de Investigación*, Trillas.
- Naghi M. N. (1988), *Metodología de la Investigación*, Limusa.
- Schlesselman, J. J. (1982), *Case-Control Studies Design Conduct and analysis*, Oxford University Press.
- Siegel, S. (1956), *Nonparametric Statistics*, Mc Graw Hill.



ENCUESTA TUBERCULINICA (PPD) EN POBLACION ESCOLAR

FOLIO \_\_\_\_\_

Persona que encuesta \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos del niño: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_ meses. Sexo M F

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Nombre de la madre o tutor: \_\_\_\_\_

Nombre del informante: \_\_\_\_\_ Parentesco \_\_\_\_\_

Escuela \_\_\_\_\_ - Grado y grupo: \_\_\_\_\_

1) Presenta cicatriz de BCG? NO  SI  Cuántas

2) Fecha(s) de aplicación de BCG: Primera:

3) Ha estado en contacto reciente con pacientes con tuberculosis?

No

Si

Parentesco: \_\_\_\_\_

4) A que servicio médico lleva a su hijo: IMSS  ISSSTE  SSA  Particular  DIF

Beneficencia  No tiene  Farmacia  Automédica  Otros: \_\_\_\_\_

CUESTIONARIO PARA IDENTIFICAR AL PACIENTE ASMATICO ESCOLAR

5) Estando sano de la garganta el niño acostumbra tener.

dificultad para respirar? NO  SI

tos nocturna? NO  SI

respiración con silbido? NO  SI

tos y flema? NO  SI

dificultad para respirar en las noches o en la madrugada

6) Cuando hace ejercicio:

tiene dificultad para respirar? NO  SI

respira con silbido? NO  SI

7) Estando con gripa o catarro tiene respiración con silbido?

8) Alguna vez, cuando el niño se ha enfermado de vías respiratorias un médico le ha diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades?

ENFERMEDADES	SI	NO	NO SABE
Asma			
Bronquitis asmática			
Bronquitis alérgica			
Bronquitis crónica			

9) Alguna vez cuando se enfermó de los pulmones el niño ha utilizado o usa actualmente algunos de los siguientes medicamentos?

NOMBRE	SI	NO
Ventolin (salbutamol)		
Brycanil (terbutalina)		
Spiropent (Clebuteol)		
Teolong o Elixofilina (teofilina)		
Meticorten o Becotide (cortisona)		
Intal (cromoglicato de sodio)		

8) Fecha de aplicación del PPD. \_\_\_\_\_

9) Nombre del 1er lector: \_\_\_\_\_ PPD \_\_\_\_\_ mm

Nombre del 2o lector. \_\_\_\_\_ PPD \_\_\_\_\_ mm

(Si fue positivo al PPD) se tomó radiografía? NO SI Resultado \_\_\_\_\_

Se tomó muestra sanguínea para trehalosas? NO SI Resultado \_\_\_\_\_

Se tomó muestra sanguínea para GI Fenólico? NO SI Resultado \_\_\_\_\_

Alguna otra prueba realizada \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

Se realizó estudio de vivienda y contactos? NO SI Agregue hoja \_\_\_\_\_

Comentarios y observaciones \_\_\_\_\_

(HOJA DE CONSENTIMIENTO)

*Sr. Padre de familia:*

Por medio de la Presente hacemos de su conocimiento que el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) y el Municipio de Chalco, están realizando un estudio para identificar posibles casos de tuberculosis en la comunidad, ya que en los últimos cinco años esta enfermedad se ha incrementado en forma importante no sólo en México, sino a nivel mundial. Este padecimiento que afecta principalmente los pulmones, se transmite por medio de las gotitas de saliva que expulsa una persona enferma cuando tose o habla.

En México, más del 90 % de los niños están vacunados (vacuna BCG) contra formas graves de tuberculosis. A pesar de estar vacunadas, las personas pueden enfermar al estar en contacto con tuberculosos. El diagnóstico en niños suele ser difícil, pero existe una prueba que consiste en la aplicación de una sustancia llamada PPD que por medio de un pequeño piquete (una gota) en la piel del brazo derecho se sabrá si el niño desarrollo defensas contra la enfermedad por la vacuna o si ha sido recientemente infectado por la bacteria causante de la tuberculosis.

Esta prueba no causa daño alguno y es de gran importancia para el control de esta enfermedad en la comunidad. Si su hijo (a) por la prueba resultara identificado como positivo será atendido por un médico pediatra e incluso de ser necesario en el INER, sin costo alguno.

ATENTAMENTE

Dr. Jaime Villalba Caloca

Director General del Instituto Nacional  
de Enfermedades Respiratorias

He leído la información acerca de la prueba de PPD y doy mi consentimiento para la aplicación de ésta en mi hijo (a) \_\_\_\_\_ que cursa el \_\_\_\_\_ grado, grupo \_\_\_\_\_ en la escuela \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Firma del padre o tutor

Nota: Se dará una plática a los padres en la escuela acerca de esta prueba el día \_\_\_\_\_ a las \_\_\_\_\_ hrs. Favor de traer la cartilla de vacunación en este día. En caso de duda o aclaraciones llamar al teléfono 5 28 01 28, con el Dr. Miguel Angel Vaca Marín, responsable del trabajo.

# Tamaño de la muestra requerido por grupo cuando se usa el estadígrafo $z$ para comparar proporciones de variables dicotómicas

TABLA 13.B Tamaño de la muestra por grupo para comparar dos proporciones

<i>P1 o P2 (el menor de los dos)*</i>	<i>Diferencia esperada entre P1 y P2</i>									
	<i>0,05</i>	<i>0,10</i>	<i>0,15</i>	<i>0,20</i>	<i>0,25</i>	<i>0,30</i>	<i>0,35</i>	<i>0,40</i>	<i>0,45</i>	<i>0,50</i>
0,05	342	110	59	38	27	21	17	13	11	9
	434	140	75	49	35	27	21	17	14	12
	581	187	100	65	46	35	28	22	19	15
0,10	539	156	78	48	33	25	19	15	12	10
	685	199	99	62	43	31	24	19	16	13
	916	266	133	82	56	42	32	25	21	17
0,15	712	197	95	57	38	28	21	16	13	11
	904	250	120	72	49	35	27	21	17	14
	1210	334	161	96	65	47	35	28	22	18
0,20	860	231	108	64	42	30	23	17	14	11
	1093	293	138	81	54	38	29	22	18	14
	1462	392	184	108	72	51	38	29	23	19
0,25	984	258	119	69	45	32	24	18	14	11
	1249	328	152	88	58	41	30	23	18	14
	1672	439	203	117	77	54	40	30	24	19
0,30	1083	280	128	73	47	33	24	18	14	11
	1375	356	162	93	60	42	31	23	18	14
	1840	476	217	124	80	56	41	31	24	19
0,35	1157	295	133	75	48	33	24	18	14	11
	1469	375	169	96	61	42	31	23	18	14
	1966	502	226	128	82	56	41	30	23	18
0,40	1206	305	136	76	48	33	24	17	13	10
	1532	387	173	97	61	42	30	22	17	13
	2050	518	231	129	82	56	40	29	22	17
0,45	1231	308	136	75	47	32	23	16	12	9
	1563	391	173	96	60	41	29	21	16	12
	2092	523	231	128	80	54	38	28	21	15
0,50	1231	305	133	73	45	30	21	15	11	—
	1563	387	169	93	58	38	27	19	14	—
	2092	518	226	124	77	51	35	25	19	—
0,55	1206	295	128	69	42	28	19	13	—	—
	1532	375	162	88	54	35	24	17	—	—
	2050	502	217	117	72	47	32	22	—	—

TABLA 13.B. Tamaño de la muestra por grupo para comparar dos proporciones (continuación)

P1 o P2 (el menor de los dos)*	Diferencia esperada entre P1 y P2									
	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,60	1157	280	119	64	38	25	17	—	—	—
	1469	356	152	81	49	31	21	—	—	—
	1966	476	203	108	65	42	28	—	—	—
0,65	1083	258	108	57	33	21	—	—	—	—
	1375	328	138	72	43	27	—	—	—	—
	1840	439	184	96	56	35	—	—	—	—
0,70	984	231	95	48	27	—	—	—	—	—
	1249	293	120	62	35	—	—	—	—	—
	1672	392	161	82	46	—	—	—	—	—
0,75	860	197	78	38	—	—	—	—	—	—
	1093	250	99	49	—	—	—	—	—	—
	1462	334	133	65	—	—	—	—	—	—
0,80	712	156	59	—	—	—	—	—	—	—
	904	199	75	—	—	—	—	—	—	—
	1210	266	100	—	—	—	—	—	—	—
0,85	539	110	—	—	—	—	—	—	—	—
	685	140	—	—	—	—	—	—	—	—
	916	187	—	—	—	—	—	—	—	—
0,90	342	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	434	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	581	—	—	—	—	—	—	—	—	—

\* P1 representa la proporción de individuos en los que se espera el desenlace en un grupo; P2 en el otro grupo. (En un estudio de casos y controles, P1 representa la proporción de casos con la variable predictora, y P2, la proporción de controles con la variable predictora o viceversa.) Para esumar el tamaño de la muestra, se busca en la tabla el valor de P1 o de P2 (el menor de los dos) y se cruza éste con la correspondiente *diferencia esperada* entre P1 y P2. Las tres cifras representan el tamaño requerido de la muestra en cada grupo para los valores especificados de  $\alpha$  y  $\beta$ .

### Fórmula general del tamaño total de la muestra

La fórmula general para calcular el tamaño *total* de la muestra (N) requerido para un estudio usando el estadígrafo z, donde P1 y P2 se han definido en la tabla 13.B, es la siguiente (véanse las definiciones de  $z_{\alpha}$  y  $z_{\beta}$  en el apéndice 13.A). Sean:

$q_1$  = proporción de individuos del grupo 1  
 $q_2$  = proporción de individuos del grupo 2  
 N = número *total* de individuos  
 $P = q_1 P_1 + q_2 P_2$

Entonces:

$$N = \frac{[z_{\alpha}\sqrt{P(1-P)(1/q_1 + 1/q_2)} + z_{\beta}\sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1) + P_2(1-P_2)(1/q_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

(Esta fórmula y la tabla 13.B no incluyen la corrección de continuidad de Fleiss-Tytun-Ury<sup>3</sup> y, por lo tanto, subestiman ligeramente el tamaño de la muestra requerido.)

EVALUACION SEROLOGICA DE ACIL-TREHALOSA DE *MYCOBACTERIUM FORTUITUM*  
EN UNA ENCUESTA TUBERCULINICA

Protocolo de Investigación propuesto al Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS),  
por las siguientes Instituciones e Investigadores participantes:

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS, SSA.

Responsables:

Dr. Miguel Angel Vaca Marín, Dr. Romualdo Olvera Castillo, Dra. Lourdes das Neves Miranda

Representante Institucional:

Dr Jaime Villalba Caloca

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM

Responsables.

Dra. Luz María López Marín, Dra Clara Inés Espitia

Representante Institucional

Dr. Raúl Mancilla

## INTRODUCCIÓN

El panorama epidemiológico de la tuberculosis (TB) en el ámbito mundial se ha agravado considerablemente, de tal manera que actualmente representa uno de los problemas de salud pública más importantes, sobre todo en los países en vías de desarrollo. La incidencia media anual en esta década es de 8.8 millones de casos de TB y se calculan 2.9 millones de muertes anualmente, estimando que para el año 2000 se incrementarán a 3.5 millones (1-3). En México la enfermedad se presenta como uno de los problemas de Salud Pública re-emergentes y prioritarios, la tasa de mortalidad en 1995 fue de 5.1/100,000 y la de morbilidad de 11.25/100,000 las cuales se consideran ser cifras subestimadas (4). Se requieren urgentemente estudios que determinen un panorama epidemiológico más realista o preciso en varios estados de la República que den oportunidad de estimar mejor el problema al que nos enfrentamos, contar con indicadores confiables y de utilidad para la programación y control del padecimiento.

Diversos estudios realizados en países desarrollados como Inglaterra, Canadá y Países Bajos han calculado que entre el 40 y 60% de los contactos de pacientes con baciloscopia positiva se infectan con *M. tuberculosis*. En México, donde las condiciones de hacinamiento, desnutrición, virulencia de las cepas y otros factores son más propicios para el incremento de la transmisión de *M. tuberculosis*, sin embargo no sabemos a ciencia cierta cual sea el porcentaje o índice de infección en forma reciente. Los indicadores que nos dan cuenta del panorama epidemiológico son la Incidencia, la Mortalidad y el índice de infección en la comunidad; como ya apuntábamos los dos primeros están subestimados y el tercero se ha dejado de usar debido a las altas tasas de cobertura con BCG, sin embargo en razón de este último indicador la OMS y otros Organismos Internacionales buscan herramientas que hagan útil nuevamente este valioso indicador de infección en la comunidad, urgiendo a la comunidad científica la búsqueda de nuevas tuberculinas u otros métodos diagnósticos que den oportunidad de distinguir la reacción al PPD (prueba tuberculínica) como debida a la infección natural y reciente por *M. tb* y no a causa de la reacción cruzada achacada a la sensibilización al BCG, en este sentido es que se presenta nuestra propuesta de investigación

## ANTECEDENTES

En el Estado de México, durante los años de 1990 a 1995, la tasa media de mortalidad registrada por TB fue de 2.96 (322 pacientes en media) por 100,000 habitantes y una tasa de morbilidad media de 7.01(4), sin embargo existen algunos municipios donde los indicadores registrados superan al promedio del país, principalmente en áreas con asentamientos humanos de reciente formación y con condiciones sanitarias deficientes como por ejemplo en la Jurisdicción de Amecameca, donde en los años de 1991-96 se presentó una incidencia media de 72 por 100,000 y una tasa de mortalidad de 20.8 por 100,000 habitantes en el bicenio 1995 y 1996 (5). Esta jurisdicción es un área conurbada a la Ciudad de México con alta tasa de inmigración; condiciones sanitarias deficientes, hacinamiento en la mayoría de las viviendas, así como escasez en la demanda de los servicios de salud por parte de la población.

Un buen indicador de la transmisión de la tuberculosis en la comunidad es la presencia de casos pediátricos, los cuales se presentan a consecuencia del contacto con pacientes adultos bacilíferos. La incidencia y prevalencia de TB en niños mexicanos es muy subestimada, lo cual, es causado, en gran medida por falta de métodos que brinden un diagnóstico adecuado. Los métodos más empleados en esta población son la radiografía y la prueba tuberculínica debido a que presentan enfermedad paucibacilar.

Con la aplicación del PPD se puede estimar la prevalencia de infección tuberculosa, un indicador epidemiológico que informa sobre la magnitud de la tuberculosis en la comunidad, como es el riesgo de la población de infectarse y desarrollar enfermedad, representa las infecciones recientes y remotas, pero mediante cálculos matemáticos es posible estimar el riesgo de infección anual siempre y cuando se disponga de dos valores dados por la prevalencia de la infección en la comunidad en dos diferentes momentos, por ejemplo con un intervalo de 3 a 5 años. El riesgo anual de infección tuberculosa permite hacer estimaciones sobre incidencia de casos pulmonares y extrapulmonares (6).

La última encuesta nacional tuberculínica fue realizada a principios de los años 60's en la que se obtuvo el 32.2% de respuesta positiva a la infección en la población general (7). A pesar de su importancia no se ha realizado otra encuesta de esta magnitud salvo algunas llevadas a cabo en diferentes áreas de la república (8, 9), porque la cobertura vacunal se ha incrementado al 95% y se implementó la segunda dosis de BCG a la entrada de la escuela. Hay controversia del grado de afectación de la prueba de PPD en individuos previamente vacunados con BCG. Esta divergencia ha sido relacionada a la edad de vacunación (10), dosis, criterios en la interpretación de los resultados, número de pruebas realizadas (11), cepa vacunal (12), intervalo de tiempo desde la última vacunación (13).

Lifschitz (12) encontró que 250 lactantes que habían sido vacunados al nacimiento, 50% de los cuales presentaron reversión a PPD negativo dentro de los seis meses y prácticamente todos en el periodo de un año.

En un estudio de niños vacunados durante el primer año de vida, permitió establecer que las reacciones tuberculínicas de 10 o más milímetros, cinco años después de haber sido vacunados, eran ampliamente sugestivas de ser debidas a la infección tuberculosa (14). Antes de este periodo de tiempo ha sido difícil la distinción de si la respuesta se debe a la vacunación o a la infección natural, debido a la sensibilización producida por el BCG. No hay metodología consistente para distinguir reacciones tuberculínicas, causadas por vacunación por BCG previa, de aquellas infecciones micobacterianas naturales. Siendo así es necesario evaluar nuevos métodos serológicos complementarios a esta técnica con el propósito de rescatar este indicador para su utilización en estudios epidemiológicos, para la observación más fidedigna del índice de infección en la comunidad.

Durante los últimos años hemos venido trabajando en la caracterización de antígenos de *Micobacterium tuberculosis* (mtb) de 23, 30-31, 38, 50-55 (15-19). Teniendo como uno de los objetivos utilizarlos para serodiagnóstico. Hemos probado mediante la técnica de ELISA a estas proteínas de *M. tb* y más recientemente trehalosas obtenidas de la pared celular de *Mycobacterium fortuitum*. La 2,3-di-O-acil-trehalosa (DAT) es un glicolípido de *M. tuberculosis*, ausente en muchas otras especies micobacterianas. No se ha encontrado en *M. bovis*, en *M. bovis* BCG ni en micobacterias oportunistas que suelen causar infecciones clínicas semejantes a la tuberculosis (como *M. Kansasi*). Sin embargo, aunque el DAT parece ser un antígeno promotor para el inmunodiagnóstico de TB, el uso amplio de este compuesto en laboratorios clínicos no ha podido ser realizado debido a la dificultad para su obtención a partir de extractos de *M. tuberculosis*, sumamente complejos.

Recientemente, la búsqueda de antígenos específicos en micobacterias atípicas dio lugar a la caracterización de un glicolípido estrechamente relacionado con el DAT de *M. tuberculosis*. Este glicolípido, trehalosa di-O-acilada en las posiciones 2 y 3 de una unidad de glucosa, es también sintetizada por la especie *M. fortuitum* (18).

*M. fortuitum* es una especie de crecimiento rápido y de menor patogenicidad que el bacilo tuberculoso, por lo que la purificación de DAT a partir de esta especie resulta considerablemente simplificada. En un estudio reciente se encontró que las trehalosas de *M. fortuitum* presentaron reactividad en sueros de adultos con TB pulmonar hasta en un 88%, con



una especificidad de 98% con respecto a individuos sanos, entre los cuales se incluyeron personas vacunadas con BCG. Por otro lado, la reactividad de estas moléculas disminuyó en la mayor parte de los individuos tuberculosos que habían finalizado un tratamiento antifímico (19).

Tomando en cuenta estos antecedentes podría pensarse que el DAT de *M. fortuitum* podría ser de gran valor en estudios epidemiológicos, ya que detectaría individuos con una infección tuberculosa activa, independientemente de su situación de vacunación o de reactividad ante el PPD.

*M. bovis* BCG contiene una familia de glicolípidos fenólicos, denominados PGL-B, PGL-B1, PGL-B2 y PGL-B3. Los cuatro compuestos son antigénicos y pueden ser reconocidos por sueros de conejo con anticuerpos dirigidos contra el BCG. El último de estos glicolípidos, el PGL-B3, produce anticuerpos específicos para el BCG sin dar reactividad cruzada con miembros del complejo *M. tuberculosis*. Un rastreo con este antígeno permitiría verificar que la reactividad humoral a acil-trehalosas es independiente de la vacunación, especialmente en niños recién inmunizados.

Tomando en cuenta los antecedentes las trehalosas podrán ser de gran valor en estudios epidemiológicos, ya que detectaría individuos con infección tuberculosa activa más precozmente independientemente de su situación vacunal.

## JUSTIFICACIÓN

A partir de la encuesta tuberculínica realizada a principios de los años 60's en la que se obtuvo el 32.3% de respuesta positiva a la infección en la población general, no se ha realizado otra encuesta de esa magnitud salvo algunas llevadas a cabo en diferentes áreas de la república. Por otro lado, la vacunación con BCG se ha incrementado bastante en niños, lo que limitaría el uso de este método en la forma tradicional, es decir en no vacunados, por lo que sería muy selectiva la aplicación de la prueba (en no vacunados) y no representaría la situación de la tuberculosis en la población. En vista de esta controversia, se aprecia la necesidad actual de una revalidación de la prueba tuberculínica en su capacidad para identificar niños con tuberculosis. En este contexto, se ha llevado a cabo trabajos usando nuevos métodos y nuevas tuberculinas (20,21).

Con la proteína de 38 kilodaltons aislada de cultivos filtrados por métodos fisicoquímicos, se ha logrado una especificidad del 97% y una sensibilidad del 75% (15). Estos resultados son similares a los reportados por otros autores (18). Es de interés para el propósito del presente proyecto que a pesar del hecho de que el antígeno de 38 kDa este presente en *Mycobacterium bovis/BCG*, adultos sanos vacunados con BCG no muestran anticuerpos positivos. Los resultados obtenidos con antígenos proteicos 30-31 y 50-55 kDa en el diagnóstico por ELISA de tuberculosis pulmonar fueron similares a aquellos con el antígeno 38 kDa (15, 18). De los antígenos proteicos testados los mejores resultados fueron obtenidos con superóxido dismutasa de 23 kDa de *mib*, con una especificidad de 0.98 y sensibilidad de 0.85 (16).

La investigación de un método diagnóstico rápido y seguro es un aspecto importante en el control de la tuberculosis. Identificaciones de antígenos que ofrecen la promesa de bajo costo y facilidad de preparación tienen un valor especial por su posibilidad y aplicabilidad en un país en desarrollo como México.

Además se hacen necesarias pruebas para diagnóstico y tratamiento más precoces

Ya se ha validado esta prueba en adulto tuberculoso, sin embargo es necesario hacerlo en niños tuberculosos debido al hecho de que los niveles de anticuerpos a los antígenos micobacterianos son generalmente menores

De los antecedentes y planteamientos anteriores podemos establecer los siguientes objetivos e hipótesis de trabajo:

## **OBJETIVOS**

1. *Determinar el índice de infección tuberculosa entre escolares por medio de la prueba tuberculínica*
2. *Medir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de un método de serodiagnóstico por ELISA utilizando anticuerpo IgG contra acil-trehalosas y PGL-B3 para infección y enfermedad tuberculosa.*

## **HIPÓTESIS**

1. *La sensibilidad y especificidad de un ELISA con acil-trehalosas y PGL-B3 para la detección de infección tuberculosa serán de 90%*

## **METODOLOGÍA**

Tipo de estudio: Encuesta; Estudio transversal descriptivo.

Universo de estudio: Población escolar de los municipios de Chalco y Valle de Chalco (Jurisdicción de Amecameca)

Unidad de estudio: Escuelas primarias

Unidad de observación Niños de 6-14 años.

Esquema de muestreo: Se obtendrá un listado de todas las escuelas primarias de estos municipios con su respectiva población de ahí se elegirá en forma aleatoria el número de escuelas necesarias a fin de lograr el tamaño de muestra

Tamaño de muestra: Se basa en indicadores de una población escolar de 6-14 años de 17,000 niños en esa jurisdicción, con una prevalencia calculada por encuestas anteriores del 5% de positividad al PPD (8, 9), con  $\alpha=0.05$  y un poder de 80% y dado un valor de ponderación de 1.08 se necesitarán 2,500 niños

Criterios de inclusión:

- Escolares de los dos sexos de 6-14 años de edad.
- Residir más de 6 meses en estos municipios.

Criterios de exclusión:

- Presentar inmunosupresión (enfermedades reumatológicas, cáncer, uso de drogas inmunosupresoras, desnutrición proteico-calórica de tercer grado).
- Encuesta tuberculínica - Descripción.

2.500 escolares asintomáticos de 6-14 años de edad, que asisten a las escuelas primarias de Chalco serán sujetos de este estudio. Para realizarlo se solicitará consentimiento por escrito de las autoridades sanitarias de Chalco. Serán obtenidos los siguientes datos: edad, sexo, historia de vacunación por BCG (cicatriz y cartilla), historia de tuberculosis previa, historia de contacto con pacientes tuberculosos y nivel socioeconómico

Serán listadas todas las escuelas primarias de los municipios de Chalco y Valle de Chalco, en forma aleatoria se elegirán las escuelas requeridas para el tamaño de muestra

## Prueba tuberculínica

Será aplicado 0.1ml de PPD RT-23 en el antebrazo. Después de 72 horas, será realizada la lectura de la prueba por personal experimentado. Reacciones iguales o mayores de 10 mm serán consideradas positivas. Reacciones de 6-9 mm en diámetro serán clasificadas como reactores intermediarios y las menores o iguales de 5 mm como negativas (22). Los padres serán informados de los propósitos y riesgos de la prueba y un consentimiento por escrito será solicitado.

## 2) Validación de prueba diagnóstica

### Infección tuberculosa

Se manejarán dos grupos:

- 1) Niños PPD  $\geq 10$  mm, sin o con 1 dosis de BCG en el primer año de vida.
- 2) Niños que presenten PPD  $\geq 14$  mm (este punto de corte es utilizado dado que el valor predictivo positivo en una población con prevalencia de 4% es de 0.95) (23).

### Enfermedad tuberculosa

Niños con cuadro clínico-epidemiológico sugestivos de tuberculosis con y sin confirmación bacteriológica, sin tratamiento.

### Sanos

Los niños PPD negativos, sin historia de contacto reciente intrafamiliar, sin sospecha por examen clínico de enfermedad tuberculosa.

Cultivo de micobacterias y extracción de lípidos. *M. fortuitum* ATCC 6841 será cultivado en medio líquido Sauton a 37° C durante 2 semanas.

Técnicas cromatográficas.

Ensayo de inmunoabsorbancia ligado a enzima (ELISA).

Los procedimientos estarán basados en la experiencia previa de los autores con el método de ELISA (15, 18). Para cada antígeno, ensayos con cegamiento para encontrar las mejores condiciones serán realizados. La cantidad de antígeno para sensibilizar las placas variará como también las diluciones de suero y de anticuerpos reveladores.

El estándar de oro de infección tuberculosa será dado por la combinación de PPD+ ( $\geq 10$ mm), historia de contacto intrafamiliar positiva, sin o con una dosis de BCG en el primer año de vida. Se considerará sin infección tuberculosa los niños PPD negativos ( $\leq 5$ mm), sin historia de contacto reciente con paciente tuberculoso.

La prueba se considerará positiva cuando el ELISA sea positivo para acil-trehalosas y negativo para PGL-B3.

Análisis estadístico:

Calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del ELISA con acil-trehalosas

Calcular sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ELISA con PGL-B3.

Se utilizará curva ROC para determinar los puntos de corte de mayor sensibilidad y especificidad (24)

Las trehalosas de *M. fortuitum* serán aisladas de los extractos lipídicos crudos en cloroformo en una columna florisil. Eluciones serán realizadas con cloroformo seguidas por concentraciones crecientes de metanol en el cloroformo. El fraccionamiento será monitoreado por cromatografía en capa fina (22).

## INFRAESTRUCTURA Y APOYO TÉCNICO

Los propios de la **División de Investigación Sociomédica - INER** y los de la Jurisdicción Sanitaria de Amecameca para obtener su apoyo en la realización de la encuesta.

La división dispone de 3 técnicas en enfermería las cuales son expertas en aplicaciones y lecturas de pruebas tuberculínicas, ya que han sido adiestradas y supervisadas por una enfermera de la Secretaría de Salud experta de la OMS en este tipo de prueba.

Trabajadoras sociales (3) para apoyar el trabajo de colecta de información acerca de los niños.

Médico pediatra (1) que supervisará el trabajo del equipo de enfermeras y trabajadoras sociales y hará la evaluación clínica de aquellos niños PPD positivos.

Capturistas (5) en servicio social de informática en la División.

Actuario (1) supervisará la captura de datos y el análisis.

El PPD Rt 23 será proporcionado por la división de Biológicos de la Secretaría de Salud.

Transporte para locomoción diaria del equipo de trabajo.

El personal del **Instituto de Biomédicas - UNAM** con experiencia reconocida en el manejo de antígenos micobacterianos. En sus laboratorios se dispone de equipo para el cultivo de micobacterias, extracción de lípidos, técnicas cromatográficas y ensayo inmunoenzimático.

## CALENDARIO DE ACTIVIDADES

1 <sup>er</sup> CUADRIMESTRE	2 <sup>o</sup> CUADRIMESTRE
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Contacto con la Jurisdicción Sanitaria para establecer el convenio de realización de la encuesta tuberculínica</li><li>2. Listado de las escuelas con el posterior muestreo de 10 escuelas</li><li>3. Juntas con los directores de las escuelas seleccionadas para información y planeación de como se procederá la aplicación</li><li>4. A cada escuela que se inicie el estudio se harán reuniones con los padres de familia para su información y posterior consentimiento por escrito. Inicio de la encuesta tuberculínica.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Continuación de la encuesta tuberculínica.</li><li>2. Visitas domiciliars a los niños PPD positivos a fin de hacerles una cita con el médico pediatra.</li><li>3. Revisión clínica de los niños PPD positivos y solicitud de consentimiento firmado para la toma de muestra sanguínea.</li><li>4. Visitas domiciliars del mismo número de niños PPD negativos para toma de sangre, una vez que sea dado el consentimiento informado.</li></ol>
<p>3<sup>o</sup> CUADRIMESTRE</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Convenio con el Servicio de Pediatría y el Hospital Infantil de México para la búsqueda de niños tuberculosos.</li><li>2. Captación de los niños tuberculosos</li></ol>	<p>4<sup>o</sup> CUADRIMESTRE</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Cultivo de micobacterias y extracción de los lípidos.</li><li>2. Aislamiento del antígeno.</li><li>3. Captura de la información en una base de datos.</li><li>4. Análisis.</li></ol>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ravighione M, Snider DE, Arata K. Global burden of tuberculosis. En Bloom BR, ed. Tuberculosis: Pathogenesis, protection and control. Washington, D.C.: American Society of Microbiology, 1994 3-11.
2. Ravighione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: Morbidity and mortality of world wide epidemic. JAMA 1995;273:220-226.
3. Dolin PJ, Ravighione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull World Health Organ 1994;72:213-220.
4. SSA. Boletín de epidemiología sem 52, 1995.
5. Comunicación personal del Departamento de Tuberculosis de la Jurisdicción Sanitaria de Amecameca.
6. Styblo K. The epidemiology of tuberculosis. UICT. 5/III/83.
7. Izaguirre A, Blancarte JR, Santos C. Panorama epidemiológico de la tuberculosis pulmonar en México. Salud Pública Mex 1964;6:787-801.
8. Cárdenas-Ayala VM, Bernal-Pérez J, Cabrera-Coello L, Stetleer CH, Pineda-Salgado J, Guerrero-Reyes P. Encuestas tuberculínicas en Guerrero y nuevas estimaciones de la magnitud de la infección tuberculosa en México. Salud Pública Mex 1989;31:73-81.
9. Olvera RC, Jiménez AG, Rodríguez SF. Sensibilidad tuberculínica en población rural de Jalisco. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 1993;6:81-87.
10. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Resp Dis 1992;145:621-625.
11. Sepúlveda RL, Ferrer X, Latrach C, Sorensen RU. The influence of Calmette-Guérin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. Am Rev Respir Dis 1990;142:24-28.
12. Lifschitz M. The value of tuberculin skin test for tuberculosis among BCG vaccinated children. Pediatrics 1965;36:624-627.
13. Vallishayee RS, Shashidhava AN, Bunch-Christensen K, Guld A. Tuberculin sensitivity and skin lesions in children with vaccination with 11 different BCG strains. Bull World Health Organ 1974;51:489-494.
14. Stephen DC. BCG vaccination and PPD test: what the clinical needs to know. J Family Practice 1995;40:76-80.
15. Espitia C, Cervera Y, Gonzalez R, Mancilla R. A 38 kilodalton *Mycobacterium tuberculosis* antigen associated with infection. Clin Exp Immunol 1989;77:373-377.
16. Espitia C, Botasso O, Sciutto E, Hernández-Pando R, Mancilla R. High antibody response to the fibronectin-binding *Mycobacterium tuberculosis* antigen of 30-31 kilodalton in tuberculosis and lepromatous leprosy. Clin Exp Immunol 1992;87:362-367.
17. Espitia C, Espinosa R, Saavedra R, Mancilla R, Romain F, Laqueyrie A, Moreno C. Antigenic and structural similarities between *Mycobacterium tuberculosis* 50-55 kilodalton and *Mycobacterium bovis* BCG 45-47 kilodalton antigens. Inf Immun 1995;63:580-584.
18. Escamilla L, Mancilla R, Glender W, López-Marin LM. *Mycobacterium fortuitum* glycolipids for the serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. Am J Resp Crit Care Med 1996;154:1864-1867.
19. Lanéelle MA, Silva G, Lopez-Marin LM, Daffé M. Structures of the glycolipid antigens of members of the third biovariant complex of *Mycobacterium fortuitum*. European J Biochemistry 1996;238:270-279.
20. Roncarti E, De Bartolomeo A, Atti G. Tuberculin survey and its meaning for a correct prevention in a risk population. Ann Slavo 1980;22:982-992.
21. Spinaci S, De Virfilio G, Bugiani M. Tuberculin survey among Afghan refugee children. Tubercle 1989;70:83-92.
22. Arnadóttir T, Rieder HL, Trébuq A, Waaler HT. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high prevalence countries. Tubercle and Lung Disease 1996;77:1-20.
23. Rose DN, Schechter CB, Adler JJ. Interpretation of the tuberculin skin test. J Gen Intern Med 1995;10:635-642.
24. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical Epidemiology: A basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown and Company, segunda edición, 1991.