Generalidades

- Ciencia que estudia la distribución y los determinantes del fenómeno salud-enfermedad en las poblaciones humanas.
- Cuando estudia la distribución de las enfermedades en relación con las variables tiempo, lugar y persona: *epidemiología descriptiva*.
- Cuando busca los factores que determinan la distribución encontrada e identifica las asociaciones causales: *epidemiología analítica*.
- Observar un fenómeno - Elaborar una hipótesis - Probar la hipótesis - Emitir informe.
- **Riesgo:** probabilidad de desarrollar una enfermedad por estar expuesto a ciertos factores.
- **Causa:** condición que, sola o acompañada de otras condiciones, permite iniciar una secuencia de acontecimientos que producen un efecto.
- **Factor de riesgo:** variable endógena o exógena del individuo, controlable, que precede al comienzo de la enfermedad y que está asociada a un incremento de la probabilidad de aparición de la misma, se le puede atribuir "responsabilidad" en la enfermedad: *cigarrillo como factor de riesgo del CA de pulmón.*
- **Marcador de riesgo:** variable NO controlable, endógena al individuo (constitucional) y, cuya presencia anuncia a los individuos particularmente vulnerables: *sexo femenino como marcador de riesgo de CA de mama.*
- **Indicador de riesgo:** variable SIN relación causal con el problema pero cuya presencia alerta precozmente sobre el padecimiento: *manchas de Koplik como signo precursor de la aparición del sarampión.*
- **Hipótesis nula (H0)**: es una hipótesis que el investigador trata de refutar, rechazar o anular. El 'nulo' a menudo se refiere a la visión común de algo por convenio, consideramos cierta mientras no se demuestre lo contrario. Habitualmente planteamos la H0 como lo contrario de lo que queremos demostrar, de tal manera que, si podemos rechazarla, nos quedemos con la hipótesis alternativa. Generalmente incluye un **no** en el enunciado.
- **Hipótesis alternativa (H1):** es lo que el investigador realmente piensa que es cierto y que queremos demostrar.

Criterios epidemiológicos de causalidad

- La existencia de una asociación estadística NO es sinónimo de causalidad, deben cumplirse los siguientes criterios.
- **Fuerza de asociación:** cuántas veces más riesgo de enfermedad tienen las personas expuestas al factor estudiado que las no expuestas.
- **Efecto dosis - respuesta:** que la asociación tenga coherencia interna, que al incrementarse la presencia del factor de riesgo aumente la enfermedad.
- **Secuencia temporal:** la exposición al presunto factor de riesgo debe preceder al efecto.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

- **Coherencia externa o consistencia de los resultados:** los resultados deben ser concordantes con los obtenidos en otros estudios (reproducibilidad).
- **Ausencia de distorsiones metodológicas en el estudio, debidas a sesgos.**
- **Ausencia de explicaciones alternativas:** otras hipótesis que expliquen los resultados.
- **Plausibilidad biológica:** que los resultados sean compatibles con los conocimientos científicos previos.
- **Efecto de cesación o reversibilidad:** que exista una disminución del riesgo tras la reducción de la exposición al presunto factor de riesgo.
- **Demostración experimental:** es la prueba causal por excelencia, pero su realización plantea en ocasiones problemas éticos.

Modelos causales

- **Determinista o unicausal:** siempre que se presente la causa (causa suficiente) y sólo cuando se presente la causa (causa necesaria), ocurre el efecto. Hay especificidad de la causa (el efecto tiene única causa) y también de efecto (cada causa produce un único efecto).
- **Multicausal:** hay pluralidad de causas y multiplicidad de efectos, formando redes causales, de forma que diferentes causas producen el mismo efecto y una única causa produce varios efectos.
- **Determinista modificado (Rothman):** se distinguen 3 tipos de causas:
    - Causa suficiente: inevitablemente produce un efecto cuando se presenta.
    - Causa complementaria o contribuyente: forman parte de una causa suficiente.
    - Causa necesaria: debe estar presente inevitablemente para que se produzca el efecto, por lo tanto, debe formar de todas las causas suficientes de una enfermedad.

Formas básicas de medida

- **Número:** es un valor absoluto. Al no conocer el denominador no se puede conocer la importancia relativa del problema.
- **Razón:** cociente en el que el numerador no está incluido en el denominador, es decir, cociente entre dos entidades que poseen caracteres distintos. Sus valores oscilan del 0 al infinito.
    - $R = \frac{a}{b}$
    - Ejemplo: $R = \frac{hombres}{mujeres}$

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

- **Proporción:** cociente en que el numerador está incluido en el denominador. Sus valores oscilan del 0 al 1. Es adimensional.
  - $P = \frac{a}{a+b}$
  - Ejemplo: proporción de aprobados en un examen.

- **Tasa:** mide la ocurrencia de un suceso durante un período de tiempo en una población determinada. Es un cociente en el que el numerador está incluido en el denominador pero, a diferencia de la proporción, el tiempo también está incluido en el denominador. Tiene dimensión temporal.
  - $T = \frac{a}{persona\ x\ tiempo}$
  - Ejemplo: $T = \frac{300\ CA\ de\ pulmón}{100.000\ personas - año}$

Medidas de frecuencia de la enfermedad

- **Prevalencia:** número total de casos entre el total de la población. NO hace distinción entre casos antiguos y nuevos, describe la situación en un momento determinado del tiempo. Es mayor a mayor incidencia y mayor duración de la enfermedad.
  - $Pv = \frac{Número\ total\ de\ casos\ de\ la\ enfermedad}{Población\ de\ ese\ momento}$

- **Incidencia acumulada:** número de casos nuevos de una enfermedad que se producen en un período de tiempo. Es la probabilidad de que un individuo desarrolle la enfermedad en ese período.
  - $IA = \frac{Número\ de\ casos\ nuevos\ en\ un\ período\ de\ tiempo}{Población\ en\ riesgo\ al\ inicio\ de\ ese\ período}$
  - Esta se puede relacionar con la prevalencia según estas fórmulas:
  - Prevalencia <10%: $Pv = I\ x\ Duración\ media\ de\ la\ enfermedad$
  - Prevalencia >10%: $Pv = \frac{IxD}{1+(IxD)}$

- **Densidad de incidencia:** número de casos nuevos que se producen en un período de tiempo, teniendo en cuenta la información que aporta cada uno de los individuos. Es una tasa que expresa la velocidad con la que se desarrolla una enfermedad en la población y, para ser válida, todos los sujetos debieron haber sido seguidos un tiempo suficiente para desarrollarla. También se conoce como ***fuerza de la morbilidad.***
  - $DI = \frac{Número\ de\ casos\ nuevos}{Persona\ x\ tiempo}$

- **Personas x tiempo:** es una unidad de medida de la población en riesgo. Se obtiene sumando la cantidad de tiempo que cada individuo ha estado expuesto al factor de estudio.
  - Ejemplo: 1: 1 año

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

2: 4 años
3: 5 años
4: 2 años
5: 8 años
Total: 20 años

$$DI = \frac{2\ casos}{20\ personas - año} = 0,1\ personas - año$$

Tabla 2. Medidas de frecuencia de la enfermedad.

	Cálculo	Significado
Prevalencia	Casos existentes / Población total	Proporción de individuos enfermos en una población en un momento concreto
Incidencia acumulada	Casos nuevos observados / Población susceptible al comienzo del período	Riesgo individual de enfermar
Densidad de incidencia	Casos nuevos observados / Suma de los períodos de riesgo	Velocidad con que determinada enfermedad aparece en una población

Estudio de una prueba

- La eficacia de una prueba depende de su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad, lo que se expresa matemáticamente en 4 índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.
- Se obtienen a partir del análisis de pacientes a los que se les realiza una prueba (prueba problema) y se comparan con los resultados de una prueba de rendimiento superior (prueba referencia).

		ENFERMO	SANO	
Resultado de la prueba diagnóstica que evaluamos	POSITIVO	VP a	FP b	Total positivos a+b
	NEGATIVO	FN c	VN d	Total negativos c+d
		Total de enfermos a+c	Total de sanos b+d	TOTAL INDIVIDUOS a+b+c+d

Verdaderos positivos. Resultados positivos en sujetos enfermos.
Verdaderos negativos. Resultados negativos en sujetos sanos.
Falsos positivos. Resultados positivos en sujetos sanos.
Falsos negativos. Resultados negativos en sujetos enfermos.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

- **Sensibilidad (S):** Probabilidad de que un *enfermo* tenga *prueba positiva*, indica la proporción total de enfermos que el test es capaz de detectar.

$$S = \frac{Enfermos\ con\ prueba\ positiva}{Todos\ los\ enfermos}\ \ es\ decir\ \ \frac{Verdaderos\ positivos\ (VP)}{Verdaderos\ positivos\ (VP) + Falsos\ negativos\ (FN)}$$

- **Especificidad (E):** Probabilidad de que un individuo *sano* tenga *prueba negativa*, indica la proporción de individuos sanos confirmados por el resultado negativo de la prueba.

$$E = \frac{Sanos\ con\ prueba\ negativa}{Todos\ los\ sanos}\ \ es\ decir\ \ \frac{Verdaderos\ negativos\ (VN)}{Verdaderos\ negativos\ (VN) + Falsos\ positivos\ (FP)}$$

- **Tasa de falsos negativos (TFN):** Probabilidad de que un individuo estando *enfermo* sea *clasificado como sano*.

$$TFN = \frac{Enfermos\ con\ prueba\ negativa}{Todos\ los\ enfermos} = \frac{Falsos\ negativos\ (FN)}{Verdaderos\ positivos\ (VP) + Falsos\ negativos\ (FN)} = 1 - S$$

- **Tasa de falsos positivos (TFP):** probabilidad de que un individuo *sano* sea clasificado como enfermo.

$$TFP = \frac{Sanos\ con\ prueba\ positiva}{Todos\ los\ sanos} = \frac{Falsos\ positivos\ (FP)}{Verdaderos\ negativos\ \ (VN) + Falsos\ positivos\ (FP)} = 1 - E$$

- **Razón de probabilidad positiva:** Compara la probabilidad de que un *enfermo* tenga *prueba positiva* con la probabilidad de que un *sano* tenga *prueba positiva*.

$$RP\ += \frac{Probabilidad\ de\ prueba\ positiva\ en\ enfermos}{Probabilidad\ de\ prueba\ positiva\ en\ sanos} = \frac{Verdaderos\ positivos\ (VP)/Enfermos}{Falsos\ positivos\ (FP)/Sanos}$$

$$RP\ += \frac{Sensibilidad}{1 - Especificidad}$$

- **Razón de probabilidad negativa:** Compara la probabilidad de que un paciente *enfermo* tenga *prueba negativa* con la probabilidad de que un sano tenga *prueba negativa*.

$$RP\ -= \frac{Probabilidad\ de\ prueba\ negativa\ en\ enfermos}{Probabilidad\ de\ prueba\ negativa\ en\ sanos} = \frac{Falsos\ negativos\ (FN)/Enfermos}{Verdaderos\ negativos\ (VN)/Sanos}$$

$$RP\ += \frac{1 - Sensibilidad}{Especificidad}$$

- **Valor predictivo positivo (VPP):** Proporción de verdaderos positivos entre todos los positivos de una prueba.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

$$VPP = \frac{Verdaderos\ positivos\ (VP)}{Verdaderos\ positivos\ (VP) + Falsos\ positivos\ (FP)}$$

- **Valor predictivo negativo (VPN):** Proporción de verdaderos negativos entre todos los negativos de una prueba.

$$VPN = \frac{Verdaderos\ negativos\ (VN)}{Verdaderos\ negativos\ (VN) + Falsos\ negativos\ (FN)}$$

- **Valor global (eficiencia) de la prueba:** Proporción de resultados válidos entre el conjunto de resultados.

$$VG = \frac{Verdaderos\ positivos\ (VP) + Verdaderos\ negativos\ (VN)}{VP+VN+FP+FN}$$

- Sensibilidad + Tasa de falsos negativos = 100%
- Especificidad + Tasa de falsos positivos = 100%

- Los **valores predictivos** de una prueba son variables y dependen de la **prevalencia** de la enfermedad en la población.
- La **sensibilidad** y **especificidad** son características propias del test y **NO** se modifican con cambios de prevalencia.
- Si la prevalencia de una enfermedad **aumenta**, aumenta el valor predictivo positivo y disminuye el valor predictivo negativo.

$$Prevalencia \uparrow \ = \ \uparrow Valor\ predictivo\ positivo\ y \downarrow Valor\ predictivo\ negativo$$

- Si la prevalencia de una enfermedad **disminuye**, aumenta el valor predictivo negativo y disminuye el valor predictivo positivo.

$$Prevalencia \downarrow \ = \ \uparrow Valor\ predictivo\ negativo\ y \downarrow Valor\ predictivo\ positivo$$

Aceptabilidad de un método diagnóstico

- La aceptabilidad de una prueba depende de la patología estudiada y de las condiciones reales en el medio y en la colectividad.

- Si nos interesa detectar el mayor número de enfermos: alta sensibilidad. Elegiremos una prueba sensible cuando:
    - La enfermedad es grave y no puede pasar desapercibida.
    - La enfermedad es tratable.
    - Los resultados falsamente positivos no generan trauma psicológico.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

- Si nos interesa “asegurar el diagnóstico”: alta especificidad. Elegiremos una prueba específica cuando:

    - La enfermedad es importante pero difícil de curar o incurable.
    - Los resultados falsamente positivos pueden generar trauma psicológico.
    - El tratamiento de los falsos positivos podría tener consecuencias graves.

Tamización

- Estrategia de detección precoz de la enfermedad.
- Aplicar primero una prueba muy sensible: detecta todos los casos posibles de la enfermedad, se obtienen muchos falsos positivos y pocos falsos negativos.
- En la segunda fase aplicar una prueba muy específica para confirmar el diagnóstico de los posibles enfermos: se obtienen muy pocos falsos positivos.
- Para aplicar una tamización deben tener en cuenta criterios dependientes de la enfermedad, de la prueba y de la población objetivo.

- **Criterios dependientes de la enfermedad**
    - Debe ser común y grave.
    - Debe conocerse la historia natural de la enfermedad.
    - El tratamiento en el estado presintomático debe reducir la morbimortalidad en mayor medida que el tratamiento después del inicio de los síntomas.

- **Criterios dependientes de la prueba**
    - De fácil aplicación.
    - Costo razonable.
    - Inocuo para la población.
    - Confiabilidad o capacidad de repetición.
    - Validez: se refiere a la capacidad de la prueba de medir lo que realmente queremos medir, este concepto incluye: sensibilidad, especificidad y valor predictivo.

- **Criterios dependientes de la población objetivo**
    - Riesgo alto de ser afectado por la enfermedad.
    - Información demográfica disponible en la comunidad.
    - La población debe sentir la necesidad de programas de salud pública.

Coeficiente Kappa

- Medida del grado de concordancia NO aleatoria entre varios observadores o entre distintas mediciones de la misma variable. Varía de -1 a 1.

    - Ejemplo: dos oftalmólogos revisaron la misma serie de 100 fotografías de fondo de ojo para determinar el grado de retinopatía. Se desea medir el grado de concordancia entre ambos observadores.

    - k= -1: Discrepan más mediciones de lo esperado por el azar.
    - k= 0: Concordancia debida al azar.
    - k= +1: Concordancia completa.

Valor de P

- Se define como la probabilidad de obtener un resultado igual o más extremo que el observado, asumiendo que no hay efecto o diferencia (hipótesis nula cierta).
- Es la probabilidad de obtener, por azar, una diferencia tan grande o mayor de la observada, cumpliéndose que no haya diferencia real en la población de la que proceden las muestras. Así, por convenio suele establecerse que si este valor de probabilidad es menor del 5% (0,05) es lo suficientemente improbable que se deba al azar como para rechazar con una seguridad razonable la H0 y afirmar que la diferencia es real. Si es mayor del 5%, no tendremos la confianza necesaria como para poder negar que la diferencia observada sea obra del azar.
- Una $p < 0,05$ significa que la hipótesis nula es falsa y una $p > 0,05$ que la hipótesis nula es verdadera.
- La crítica mayor es que la medida de la evidencia no tiene en cuenta el tamaño del efecto observado, esto significa que diferencias en el desenlace de dos grupos de tratamiento, por ejemplo el medicamento A disminuye la mortalidad en un 15% y el medicamento B en un 5%, con un valor de $p<0.05$, puede ser similar si el medicamento C disminuye la mortalidad en 7.2% y el medicamento D en 5.9% con un valor de $p<0.05$.
- Una diferencia estadísticamente significativa **no** siempre es equivalente a una importancia clínica.
- Con tamaños de muestra suficientemente grandes se pueden demostrar pequeñas diferencias estadísticamente significativas, pero clínicamente no.

Error Tipo 1 y Tipo 2

- **Tipo 1:** también denominado **error de tipo alfa (α)** o **falso positivo**, es el error que se comete cuando el investigador rechaza la hipótesis nula (el supuesto inicial) siendo esta verdadera en la población. Es equivalente a encontrar un resultado falso positivo, porque el investigador llega a la

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

conclusión de que existe una diferencia entre las hipótesis cuando en realidad no existe.

- *Se considera que el paciente está enfermo, a pesar de que en realidad está sano*; hipótesis nula: *El paciente está sano*.
- *Se declara culpable al acusado, a pesar de que en realidad es inocente*; hipótesis nula: *El acusado es inocente*.
- *No se permite el ingreso de una persona, a pesar de que tiene derecho a ingresar*; hipótesis nula: *La persona tiene derecho a ingresar*.

- **Tipo 2:** también llamado **error de tipo beta (β)** (β es la probabilidad de que exista este error) o falso negativo, se comete cuando el investigador no rechaza la hipótesis nula siendo ésta falsa en la población. Es equivalente a la probabilidad de un resultado falso negativo, ya que el investigador llega a la conclusión de que ha sido incapaz de encontrar una diferencia que existe en la realidad.

	H_0 **es cierta**	H_1 **es cierta**
Se escogió H_0	No hay error (1 – α o verdadero negativo)	Error de tipo II (β o falso negativo)
Se escogió H_1	Error de tipo I (α o falso positivo)	No hay error (1 – β o verdadero positivo)

Medidas de asociación o del efecto (estimados puntuales)

Miden la diferencia de ocurrencia de una enfermedad entre dos grupos de personas: personas expuestas (a un factor de riesgo) y personas no expuestas.

Riesgo Absoluto (RA): es la probabilidad de desarrollar un desenlace nuevo durante un período de tiempo. La **incidencia** es la expresión básica del riesgo.

Riesgo Relativo (RR): es la medida de asociación en los *estudios de cohortes.* Es la relación entre dos riesgos absolutos, es el resultado de la división de la proporción de incidencia (o riesgo absoluto) en el grupo expuesto y el grupo no expuesto. Mide la fuerza de asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad. Puede variar entre 0 e infinito.

- $RR = \frac{Incidencia\ en\ expuestos}{Incidencia\ en\ no\ expuestos}$

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

- Responde a la pregunta: ¿cuánto más frecuente es la enfermedad entre los expuestos a un factor de riesgo, respecto a los no expuestos? Su significado varía dependiendo del valor que tome:

- **RR >1: Factor de riesgo (FR)**
    - Indican que el grupo de la intervención es de mayor riesgo para el evento que el grupo control **siempre y cuando** el desenlace sea NEGATIVO.
    - Para eventos POSITIVOS (curación, supervivencia), indica que el grupo de la intervención es más efectivo en conseguir tales desenlaces.

- **RR = 1: Indiferente**
    - La incidencia es igual en ambos grupos, no hay efecto de la intervención sobre el desenlace.

- **RR <1: Factor protector**
    - Indica que el grupo de la intervención protege o desarrolla menos el evento que el grupo control **siempre y cuando** el desenlace medido sea NEGATIVO: mortalidad, morbilidad, recaída, efectos adversos…
    - Para eventos POSITIVOS (curación, supervivencia), indica que la intervención es inefectiva.

- Ejemplo 1: Incidencia de mortalidad en expuestos a la aspirina del 40% y del 50% en no expuestos (placebo)

    - RR=40/50=0.8
    - Significa que por cada paciente del grupo control que desarrolla el evento de interés (mortalidad), 0.8 pacientes lo hacen en el grupo de la intervención (aspirina).
    - Por cada 100 pacientes que mueren en el grupo placebo, 80 lo hacen en el grupo de la aspirina.
    - La aspirina es un **factor protector**.

- Ejemplo 2: Incidencia de cáncer de mama en expuestos a estrógenos del 20% y 12.5% en no expuestos (placebo)

    - RR=20/12.5=1.6
    - Significa que por cada paciente del grupo control que desarrolla el evento de interés (cáncer de mama), 1.6 lo hacen en el grupo de la intervención (estrógenos).
    - Por cada 100 pacientes que desarrollan cáncer de mama en el grupo placebo, 160 pacientes lo hacen en el grupo que recibió estrógenos.
    - Los estrógenos son **factor de riesgo**.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

	ENFERMOS	SANOS	TOTAL
FR	a	b	a + b
No FR	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

- Incidencia en expuestos: $I_e = a/a+b$
- Incidencia en no expuestos: $I_o = c/c+d$

$$\frac{Ie}{Io} = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

Reducción del Riesgo Relativo (RRR): se obtiene restando el RR de la unidad (1-RR), lo cual expresa en forma porcentual cuánto disminuye o aumenta el riesgo del desenlace evaluado al relacionarlo con lo que ocurre en los pacientes del grupo control. Su valor está entre - α, 0 y 1

- No distingue efectos de tratamiento importante de triviales, disminuir la mortalidad del 60 al 30% produce el mismo RRR que disminuirla de 0.6 a 0.3%.
- RRR= 1-0.8= 0.2, significa que la intervención (aspirina) disminuye en un 20% el desenlace (mortalidad) en el grupo de intervención con relación al grupo control (placebo).
- RRR= 1-1.6= -0.6, significa un incremento del riesgo (IRR) del 60% de desarrollar el desenlace (cáncer de mama) en el grupo de intervención (estrógenos) frente al grupo control (placebo).

Reducción Absoluta del Riesgo (RAR): Es la diferencia (resta) de la incidencia del evento en los NO expuestos contra la incidencia del evento en los expuestos a la intervención. Indica de forma absoluta el porcentaje en que se disminuye el evento en el grupo de la intervención. Su valor está entre - α, 0 y 1.

- RAR=50-40= 10, significa que la intervención (aspirina) disminuye en un 10% el desenlace (mortalidad) de forma absoluta.
- RAR=12.5-20= -7.5, significa un incremento del riesgo absoluto (IAR) del 7.5% de desarrollar el desenlace (cáncer de mama) en el grupo de la intervención.

Número Necesario a Tratar (NNT): es el inverso de la RAR (1/RAR o 100/RAR en porcentaje). Significa el número de pacientes que es necesario tratar para disminuir

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

un (1) evento o desenlace, de la misma forma y durante el mismo tiempo que se hizo en el estudio.

- Mientras mayor sea la RAR, menor será el NNT.
- NNT= 1/0.1=10, significa que se deben tratar 10 pacientes con la intervención del estudio (aspirina) y durante el tiempo de seguimiento para prevenir 1 desenlace adverso (mortalidad).
- NNH=1/-7.5=-13, significa que se requiere tratar 13 pacientes con la intervención del estudio (estrógenos) para producir 1 efecto dañino (harm) o efecto adverso (cáncer de mama).

Odds Ratio o razón de momios (OR): Es la medida básica de los *estudios de casos y controles*. Su significado es idéntico al del RR, aunque no puede calcularse como él ya que en los estudios de casos y controles no puede calcularse la incidencia de la enfermedad.

- Para que la OR sea un buen estimador del RR, es necesario que los controles sean representativos de la población de la que han surgido los casos y que la enfermedad tenga una incidencia baja, inferior al 10%.

$$OR = \frac{\text{Odds de exposición en los casos}}{\text{Odds de exposición en los controles}} = \frac{\dfrac{\text{casos expuestos}}{\text{casos no expuestos}}}{\dfrac{\text{controles expuestos}}{\text{controles no expuestos}}}$$

	CASOS (ENFERMOS)	CONTROLES (SANOS)	TOTAL
FR	a	b	a + b
No FR	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c} \quad \text{(Cociente de productos cruzados)}$$

Razón de prevalencia: Es la medida de asociación de los *estudios transversales*. Su interpretación es similar a la del RR, es decir, el número de veces más que padecen la enfermedad los expuestos frente a los no expuestos.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

- $R.Pv = \frac{Enfermos\ expuestos}{Enfermos\ no\ expuestos}$

Intervalos de confianza

- Lo que se acaba de calcular son los estimados puntuales de la magnitud o tamaño del efecto de la intervención respecto al control.
- El estimado puntual nos indica que el valor verdadero está cercano a este, pero es improbable que sea exactamente dicho valor.
- Estos estimados puntuales **siempre** deben ir acompañados de sus respectivos intervalos de confianza (90, 95, 99%), siendo lo más usual el 95%, ya que nos informan acerca del grado de incertidumbre y nos dicen con una confianza determinada (por ejemplo 95%) entre qué valores se encuentra el efecto real de la intervención.
- Si se repite el estudio en idénticas condiciones, en 95 de 100 veces el estimado puntual se encontrará entre los límites del rango calculado.
- Para la interpretación del intervalo de confianza es necesario tener en cuenta las siguientes preguntas:

    - ¿El intervalo atraviesa la unidad? Cuando se trata de RR u OR
    - ¿El intervalo atraviesa el cero? Cuando se trata de RAR, RRR o NNT (si no lo hace, los resultados son estadísticamente significativos y se asocian con un valor de $p < 0.05$.
    - ¿Qué tan preciso es el intervalo? Si los límites superior e inferior son próximos o lejanos del estimado puntual. La precisión está directamente relacionada con el tamaño de la muestra: a mayor tamaño de muestra, intervalos más precisos y viceversa.
    - Si el intervalo es no significativo, o sea que atraviesa la unidad, se debe observar la tendencia, de cuál de los límites del intervalo está más cerca de la unidad y si es probable que con un mayor tamaño de muestra se obtendría significación estadística.

- En estudios “positivos”, o sea aquellos que muestran significancia estadística, se debe analizar el límite inferior del intervalo de confianza y si este es aún importante o clínicamente significativo, entonces se reunió el número suficiente de pacientes.
- En estudios “negativos”, o que no tienen significancia estadística, se debe analizar el límite superior del intervalo de confianza, si este es aún importante o clínicamente significativo, entonces los investigadores fallaron al excluir un efecto importante del tratamiento por no incluir el número suficiente de pacientes.

Tipos de estudios epidemiológicos

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

ESTUDIOS DESCRIPTIVOS: Describen las características y la frecuencia de un problema en salud en función de las características de **persona** (edad, sexo…)**, lugar y tiempo** de aparición del problema y su tendencia. Sirven de base para estudios analíticos.

- **Series de casos clínicos**
  - Describen las características de un grupo de enfermos
  - Son estudios longitudinales, ya que contienen información adquirida a lo largo del tiempo.
  - Su principal ventaja es que permite generar nuevas hipótesis.
  - Su mayor inconveniente es que NO tienen grupo control, por lo que cualquier factor de riesgo puede ser un hallazgo casual.

- **Estudios ecológicos**
  - Pueden ser transversales o longitudinales.
  - Su unidad de análisis son los grupos, no los individuos.
  - Son útiles cuando no se pueden hacer mediciones de exposición individuales (contaminación del aire, ruidos…)
  - Tienen la ventaja de que permiten describir diferencias en poblaciones que serán estudiadas posteriormente.
  - Su inconveniente es que los datos son promedios de poblaciones, se usan medidas aproximadas de exposición (impuestos por alcohol, ventas de cigarrillos) y de enfermedad (mortalidad en lugar de incidencia) lo que limita el valor de los hallazgos.

- **Estudios transversales (de corte) o de prevalencia**
  - Son estudios descriptivos y transversales, ya que estudian la relación entre una enfermedad y algunas variables en un momento concreto del tiempo.
  - Buscan hallar una posible relación entre un factor de riesgo y una enfermedad que luego debe ser verificada por estudios analíticos.
  - Son útiles para el estudio de enfermedades crónicas en la población.
  - Sus ventajas: no tienen problemas éticos, su costo es bajo y son de fácil reproducibilidad.
  - Su inconveniente es que no es útil para estudiar enfermedades raras, no permite ver el mecanismo de producción de la enfermedad y no sirve para comprobar una hipótesis previa de causalidad pues no se conoce la secuencia temporal porque **la información sobre el factor de riesgo y la enfermedad se recogen a la vez.**
  - La medida que se obtiene es la razón de prevalencia de individuos expuestos.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

ESTUDIOS ANALÍTICOS: intentan establecer una relación de causalidad entre el factor de riesgo y la enfermedad. Se dividen en: experimentales, cuasi experimentales y observacionales.

- **ESTUDIOS ANALÍTICOS EXPERIMENTALES**
  - La asignación del factor de estudio la hace el investigador.
  - Se aleatoriza la muestra de modo que los pacientes son asignados al azar a cada grupo de estudio.
  - Entre sus limitaciones la principal son los problemas éticos, no es admisible exponer a alguien a un factor de riesgo que presumiblemente causa enfermedad.
  - Ventajas: son los estudios que mejor valoran la utilidad de una intervención y aportan mayor evidencia causal, permite gran control sobre cualquier efecto que no sea el estudiado y permiten empleo de técnicas de enmascaramiento.

1. **Ensayo clínico aleatorizado**
   - Es el estudio experimental más frecuente.
   - Se aleatoriza el factor de estudio.
   - Son estudios **prospectivos**.
   - Es el que ofrece mejor evidencia de una posible relación causa - efecto y sobre la eficacia de una actuación.
   - Los grupos de estudio idealmente sólo se diferencian en la intervención que van a recibir.

2. **Ensayo de campo**
   - Estudia la eficacia de una medida preventiva.
   - Son más caros que los ensayos clínicos y requieren mayor número de individuos.
   - Se hacen sobre individuos SANOS.

- **ESTUDIOS ANALÍTICOS CUASIEXPERIMENTALES**
  - Se diferencian de los experimentales puros en que NO hay aleatorización.

1. **Ensayo comunitario de intervención**
   - Son una variación de los ensayos de campo.
   - Se aplican en personas sanas.
   - Valora la eficacia de medidas preventivas.
   - No se aplica aleatorización individual.

2. **Ensayos antes - después**

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

- El fármaco o medida terapéutica se administra y se compara con la situación basal.
- Tienen la ventaja de ser más fáciles de hacer.
- Al no disponer de grupo control, los resultados son difíciles de interpretar.

3. **Ensayos controlados no aleatorizados:** se realizan cuando la aleatorización no ofrece ventajas o no es posible hacerla.

- **ESTUDIOS ANALÍTICOS OBSERVACIONALES**

1. **Estudio de cohortes**
   - Partiendo de un grupo de individuos expuestos al factor de riesgo (cohorte expuesta) y de otros individuos comparables en todo excepto la exposición al factor de riesgo (cohorte no expuesta) se estudia la incidencia de la enfermedad en ambas cohortes.
   - Son estudios **longitudinales**, de seguimiento.
   - Es **prospectivo**, excepto en el estudio de cohortes históricas.
   - Va de la causa al efecto (enfermedad)
   - Es el mejor estudio para comprobar hipótesis previas de causalidad, cuando por razones éticas no es posible realizar un estudio experimental.
   - Es el mejor estudio de la “multiefectividad del factor de riesgo” (todos los efectos del factor).
   - No es útil para estudiar la “multicausalidad de la enfermedad” (los posibles factores de riesgo de una enfermedad), para esto se usa el estudio de casos y controles.
   - La posibilidad de sesgos es baja.
   - Sirve para el estudio de exposiciones bajas.
   - No es útil en el estudio de enfermedades raras ni en enfermedades con largo período de incubación.
   - Son costosos.
   - Son difícilmente reproducibles.
   - Permiten conocer la incidencia de las enfermedades, se obtienen las siguientes medidas:
     - Riesgo relativo.
     - Diferencia de incidencias o riesgo atribuible: informa sobre el exceso de riesgo de enfermar.
     - Fracción atribuible: estima la proporción de la enfermedad entre los expuestos que es debida al factor de riesgo.

2. **Estudio de cohortes históricas (retrospectivas)**
   - El investigador identifica mediante registros, una cohorte expuesta en el pasado a un factor de riesgo y otra cohorte no expuesta.

- Mediante estos registros (historias clínicas) sigue la evolución de ambas cohortes, comparando los resultados.
- Ejemplo: *¿Los trabajadores que son despedidos, sufren mayor morbilidad que los que no son despedidos?*
    - Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo donde se identificó una cohorte de trabajadores despedidos de una fábrica y otra cohorte de trabajadores que permanecieron en ella.
    - Mediante historias clínicas se estudió la morbilidad en ambas cohortes.

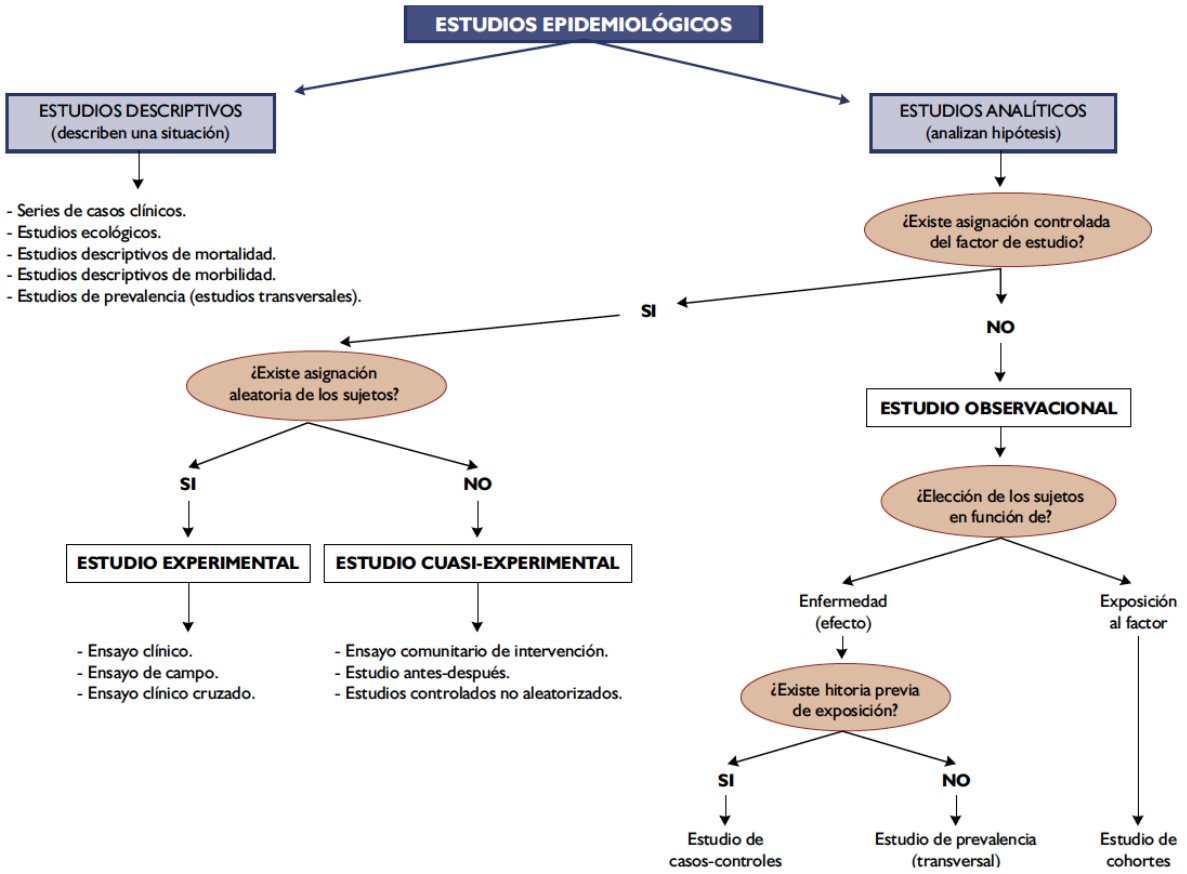
3. Estudio de casos y controles

- Partiendo de un grupo de individuos enfermos (casos) y de otro grupo comparable en todo excepto en la enfermedad (controles), se estudia la exposición en ambos a distintos factores de riesgo.
- Es **longitudinal**.
- Es **retrospectivo.**
- Va de el efecto (enfermedad) a la causa.
- Es de corta duración.
- Ideal para el estudio de enfermedades raras.
- Es el mejor para estudiar enfermedades de largo período de inducción.
- Son baratos.
- Es el mejor para formular nuevas hipótesis etiológicas.
- No permite el estudio de la “multiefectividad del factor de riesgo”, para esto se utiliza el estudio de cohortes.
- Alta posibilidad de sesgos, su control es muy difícil.
- No se puede determinar la incidencia de una enfermedad ya que se parte de una población seleccionada.
- No se tiene información de la prevalencia porque el número de enfermos depende de los que yo elija.
- La medida de asociación es el **Odds Ratio**

Tabla 3. Diferencias entre los estudios de cohortes y los de casos y controles.

Características	Cohortes	Casos y controles
Población en riesgo	Definida	Indefinida
Cálculo de la incidencia	Sí	No
Nº de efectos medibles	Varios	Uno
Nº de exposiciones posibles a estudiar	Una	Varias
Enfermedades raras	Poco útil	Muy útil
Exposiciones raras	Muy útil	Poco útil
Sesgos posibles	Pocos	Muchos
Nº de sujetos en estudio	Muchos	Pocos
Coste	Elevado	Bajo
Duración	Larga	Corta
Evidencia causal	Regular	Mala

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com



Ampliación: Ensayo clínico

- Es el estudio experimental más frecuente.
- Se aleatoriza el factor de estudio.
- Son estudios **prospectivos**.
- Es el que ofrece mejor evidencia de una posible relación causa - efecto y sobre la eficacia de una actuación.
- Los grupos de estudio idealmente sólo se diferencian en la intervención que van a recibir.

- **Fases de desarrollo de un medicamento**

  - **Fase I:** es la primera vez que se da a un humano, se realiza con voluntarios sanos y **sin** grupo control. Evalúa toxicidad y se conoce la dosis única aceptable no tóxica. N: 20-80
  - **Fase II:** aporta información sobre la relación dosis - respuesta proporcionando información preliminar sobre la eficacia. Se hace en pacientes y no necesariamente tienen que ser comparativos. N: 100-200

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

- **Fase III: es el prototipo de ensayo clínico**. Suelen compararse contra la terapéutica de referencia o contra un placebo. Es la investigación más extensa y rigurosa sobre un tratamiento, sirve para establecer la eficacia de un nuevo fármaco y la existencia de efectos adversos frecuentes. N: <2000
- **Fase IV:** es la farmacovigilancia, se hace seguimiento postcomercialización para detectar efectos adversos poco frecuentes o de aparición tardía; también evalúa interacciones entre medicamentos y sugiere nuevas indicaciones para el medicamento.

- **Etapas de realización de un ensayo clínico (Fase III)**

  - **Selección de la cohorte de estudio**

    - Se determina el tamaño de la muestra, que debe ser suficiente para obtener un IC del 95% de la eficacia cuyos límites sean clínicamente relevantes.
    - Se formulan los criterios de inclusión con características sociodemográficas de los enfermos en los que se probará el medicamento. En función de estos se generan dos grupos:

      - Ensayos clínicos pragmáticos: se acercan lo más posible a la población general y los criterios son muy laxos, prácticamente los únicos son los diagnósticos.
      - Ensayos clínicos explicativos: tienen criterios muy estrictos, por lo que la muestra no es exactamente igual a la población general.

    - Cuando los criterios de inclusión son muy estrictos, el ensayo tiene una muestra más homogénea y por eso necesita menor tamaño para detectar diferencias, además **hay mayor validez interna**. Hay limitaciones para generalizar los resultados y reclutar a los pacientes, se usan sobre todo en Fases II y III.
    - Cuando estos criterios son laxos, la muestra será heterogénea y requiere mayor tamaño, el reclutamiento se facilita y se pueden generalizar los resultados, por lo que tendrán **mayor validez externa**. Sin embargo, los resultados serán confusos si solo se demuestra eficacia en un subgrupo de pacientes. Se utilizan en fase III y IV.

    - Se formulan los criterios de exclusión donde se prescinde de los enfermos con características que puedan afectar la variable del resultado o que lo haga complicado de ser estudiado.

- **Medición de variables basales**

  - Se determinan variables en los sujetos que cumplen los criterios de inclusión y que aceptaron participar, esto tiene los siguientes propósitos:

    - Definir las características de la población a la que podrá extrapolarse el resultado de la investigación.
    - Aportar datos que permitan verificar que la aleatorización fue eficaz y hacer análisis estratificando (por ejemplo la edad) en caso de diferencias entre los dos grupos.
    - Demostrar que el evento resultado, cuya frecuencia se pretende disminuir con el fármaco estudiado, no está presente al comienzo del estudio.
    - Registrar posibles predictores del evento de interés, de modo que se pueda evaluar su interacción con el fármaco estudiado si la aleatorización no los ha distribuido homogéneamente entre los distintos grupos de estudio.

- **Aleatorización**

  - Se asignan al azar los pacientes de la muestra a ambos grupos, de modo que si el tamaño es suficientemente grande, haya una distribución homogénea de las variables. Esta se puede hacer de tres formas:

    - **Aleatorización simple**: cada paciente tiene la misma probabilidad de ser asignado a cualquier grupo, con este método existe riesgo de desigualdad numérica entre los grupos.
    - **Aleatorización por bloques:** se establecen bloques de aleatorización, de modo que en cada bloque, la mitad de los pacientes reciba el medicamento y la otra mitad el control. De este modo se evita la desigualdad numérica, es útil cuando la muestra es pequeña.
    - **Aleatorización estratificada:** los pacientes son divididos en grupos (por estratos) homogéneos respecto a alguna variable de interés pronóstico y posteriormente son asignados aleatoriamente a alguno de los dos grupos de intervención.

  - La aleatorización debe ser un proceso reproducible y estar documentado.

- No debe basarse en propiedades matemáticas conocidas.
- Debe ser posible detectar fallos en la asignación.
- Para evitar sesgos, quien decide la inclusión de los pacientes en el ensayo y quien hace la aleatorización, deben desconocer la secuencia de la misma hasta que se aplique a cada participante del estudio.
- La aleatorización se puede conseguir mediante un sistema centralizado en un lugar **distinto** a donde se está realizando el ensayo o mediante sobres numerados y opacos.

- **Aplicación de la intervención**

  - Se debe evitar que tanto los investigadores como otras personas involucradas traten de forma diferente a los grupos de intervención, para evitar esto, que se llama **sesgo de cointervención**, se utilizan métodos de **enmascaramiento.**

    - **Simple ciego:** el paciente desconoce el grupo que le fue asignado.
    - **Doble ciego:** el paciente, el personal sanitario y el evaluador de la variable resultado lo desconocen.
    - **Triple ciego:** además de los anteriores, el analista de los datos desconoce el tipo de tratamiento de cada uno de los grupos.

  - Tanto las reacciones adversas específicas como la falta de eficacia y los cambios analíticos pueden desenmascarar un ensayo clínico.
  - Es importante que si existe un tratamiento eficaz, este se administre al grupo control para poder determinar la eficacia relativa del nuevo fármaco.

- **Análisis de los resultados**

  - Las pérdidas de sujetos ocurridas **ANTES** de la aleatorización, van a afectar la capacidad de generalización de los resultados, mientras que la pérdida **DESPUÉS** de la aleatorización afectarían la validez interna.
  - El análisis por subgrupos puede ocasionar problemas si no se tuvo previsto desde el principio, pues produce comparaciones múltiples y aumenta la posibilidad de resultados falsos.
  - **Análisis por protocolo:** incluye solo a aquellos pacientes que han cumplido los requisitos del protocolo y/o finalizado el estudio.

        - **Análisis por intención de tratar:** incluye todos los pacientes que han sido seleccionados y en el grupo en el que fueron asignados, aunque no hayan finalizado el estudio o hayan cambiado de grupo.
        - La magnitud del efecto se mide con: RR, RAR, RRR, NNT.

Validez y fiabilidad de los estudios epidemiológicos

- **Errores aleatorios:** el hecho de no trabajar con poblaciones completas sino con muestras puede introducir errores producidos por el azar.

    - No afecta la validez interna del estudio.
    - Reduce la posibilidad de elaborar conclusiones sobre la relación exposición - enfermedad.
    - Se pueden minimizar aumentando el tamaño de la muestra.

- **Errores sistemáticos o sesgos:** estos no están relacionados con el hecho de trabajar con muestras.

    - Se producen cuando hay un fallo en el diseño o la ejecución del estudio, esto hace que los resultados de la muestra sean diferentes de los de la población que proceden.
    - No se relacionan con el tamaño de la muestra.
    - Cuando no se controlan tienden a invalidar las condiciones del estudio pues llevan a conclusiones erróneas.

    - **Sesgo de selección**
        - Se produce cuando se asignan pacientes al grupo control que difieren significativamente en alguna característica clave del grupo problema.
        - Se puede controlar mediante el proceso de **aleatorización.**
        - Ejemplo: se quiere estudiar si la actividad física tiene efectos sobre la frecuencia de la insuficiencia cardíaca. Se comparan personas con actividad y personas sedentarias, un sesgo de selección sería cuando la inactividad de los sedentarios se debe a padecer enfermedad cardiaca.

    - **Sesgo de información**
        - Se produce cuando hay un error sistemático en la medición de alguna variable clave del estudio.
        - La clasificación incorrecta puede afectar de igual manera a todos los grupos de estudio o no.
        - Estos se controlan por medio del **enmascaramiento.**

- **Sesgo de memoria:** se produce en casos y controles, el hecho de padecer la enfermedad hace que estés más motivado a recordar posibles antecedentes de exposición.
- **Sesgo de atención o efecto Hawthorne:** los participantes pueden modificar su comportamiento si saben que están siendo observados.

Tabla 4. Tipos de error.

	Características	Afecta a la validez interna	Solución o control
Error aleatorio	• Simétrico. • Incorregible. • Impredecible. • Estimable por estadística.	NO	↑ Tamaño muestral.
Sesgo o error sistemático	• Asimétrico. • Corregible. • Predecible. • Prevención y control por epidemiología.	SI	• Sesgo de selección: - Aleatorización. • Sesgo de clasificación: - Enmascaramiento. • Factor de confusión: - Aleatorización. - Apareamiento. - Restricción. - Estratificación. - Análisis multivariante.

- **Factor o sesgo de confusión (confounding):** es una variable extraña al estudio que modifica los resultados que se obtienen. Debe cumplir las siguientes condiciones:

  - Ser un factor de riesgo para la enfermedad.
  - Estar asociado con la exposición.
  - No ser un paso intermedio entre la exposición y la enfermedad.
  - Para prevenirlo: aleatorización en estudios experimentales, apareamiento y restricción. En la fase del análisis: hacerlo estratificado y hacer análisis multivariante.
  - Ejemplo: se quiere saber si existe relación entre el alcohol y el cáncer de pulmón. La OR cruda es de 2.4. Se sospecha que el cigarrillo

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

puede actuar como factor de confusión, al estratificar se observa lo siguiente:

    - OR cruda: 2.4
    - OR en fumadores: 1
    - OR en no fumadores: 1

  - El cigarrillo es un factor de confusión pues la OR se modificó entre los estratos. La verdadera OR entre alcohol y cáncer de pulmón es 1.

Generalidades de epidemiología

- Estudio de la distribución y determinantes del fenómeno salud y enfermedad en las poblaciones humanas
- Estudia distribución de las enfermedades en relación con lugar, tiempo y persona: descriptiva
- Factores que determinan la distribución y factores causales: analítica
  - Observar fenómeno
  - Elaborar hipótesis
  - Probar hipótesis
  - Emitir un informe o ley
- John Snow: padre de la epidemiología moderna, estudió la distribución de un brote de cólera
- Medicina basada en la evidencia: saber combinar la mejor evidencia clínica disponible con la experiencia clínica, hay que tener en cuenta además la preferencia del paciente

IGNORA ESTO DE AQUÍ PARA ABAJO

1. El investigador asigna la exposición: sí, es un estudio de intervención. Si tiene un método de aleatorización: sí, es un ensayo clínico. Si no, un estudio cuasi experimental.
2. Si no asigna ninguna exposición: estudio observacional. Si hay comparación de grupos: estudios analíticos. Si el estudio se hace desde la exposición hacia el desenlace: cohortes, debo saber **exactamente** cuándo ocurrió el evento (exposición). Si parto de la enfermedad y voy hacia atrás para determinar el desencadenante de esto, es un estudio de casos y controles, siempre retrospectivos, en este caso NO sé exactamente qué fue lo que pasó y debo determinarlo, esa es la diferencia con las cohortes. Si tomo una foto en determinado momento y empiezo a comparar algún desenlace haciendo asociaciones, hablo de un cross sectional o de corte, no se les hace seguimiento.
3. Si no hay comparación de grupos: estudio descriptivo. Si no estoy hablando de población en general: reporte de caso. Si sí estoy hablando de una población, es un estudio ecológico.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com

La fiebre Q es una zoonosis causada por Coxiella burnetii y en rumiantes es causa de abortos espontáneos. Un grupo de investigadores sospecha que, en mujeres embarazadas, la infección por Coxiella burnetii puede ser también causa de aborto espontáneo. Para analizar esta relación, los investigadores cuentan con la información recogida en un estudio de cohortes en el que se incluyó a 100.418 mujeres embarazadas durante la primera visita de seguimiento de su embarazo con seguimiento hasta el parto. De cada mujer se obtuvieron dos muestras de sangre a las 6-12 y 24 semanas de gestación, aunque se desconoce cuál era el estado serológico de las mujeres respecto a la infección por Coxiella burnetii, ya que no fue analizado en su momento por no formar parte de los objetivos del estudio original. Teniendo en cuenta los datos disponibles, ¿cuál sería el diseño epidemiológico MÁS adecuado para analizar la relación entre la infección por Coxiella burnetii y el aborto espontáneo?

1. **Un estudio de cohortes en el que la cohorte expuesta serían las mujeres con infección por Coxiella burnetii, comparando la incidencia de abortos espontáneos entre las mujeres expuestas y no expuestas.**
2. Un estudio transversal a partir de la información disponible a mitad del período de seguimiento para analizar todos aquellos factores que se podrían asociar a la aparición de la infección.
3. Un estudio de casos y controles en el que los casos serían una muestra aleatoria de aquellas mujeres que hubiesen tenido un aborto espontáneo y los controles, una muestra aleatoria de aquellas que no hubiesen tenido un aborto espontáneo.
4. Un estudio de casos y controles en el que los casos serían todas aquellas mujeres con un aborto espontáneo y los controles, todas aquellas mujeres que no hubiesen tenido un aborto espontáneo.

- En los estudios de cohortes se buscan enfermedades más prevalentes
- Estudio de casos y controles anidado: la serie de controles se ha extraído de una cohorte preestablecida.

futuros residentes®
+57 301 2555516
www.cursofuturosresidentes.com