

REVISIÓN DE TEMA

Tiempo para quedar en embarazo: consideraciones generales y metodológicas

Alvaro Javier Idrovo^{1,2}, Luz Helena Sanín^{3,4}, Donald C. Cole^{3,5}

¹ Instituto de Salud Pública, Departamento de Salud Pública y Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

² Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

³ Department of Public Health Sciences, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

⁴ FEN/Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, Chihuahua, México.

⁵ Institute for Work and Health, Toronto, Ontario, Canada.

Desde la segunda mitad de la década de los 80, el tiempo para quedar en embarazo se está utilizando en epidemiología ambiental para explorar efectos adversos sobre la fecundidad. En este artículo se revisa la racionalidad de los estudios de tiempo para quedar en embarazo y los principales elementos que se deben considerar en el diseño de un estudio de este tipo: tipo de estudio, poblaciones, tamaño de muestra, medición del evento, análisis estadístico y sesgos. Se sugieren algunas pautas por tener en cuenta para la realización de este tipo de estudios.

Palabras clave: infertilidad, métodos epidemiológicos, diseño de investigaciones epidemiológicas, análisis de supervivencia.

Evaluation of time-to-pregnancy as a measure in environmental epidemiology

Since the late 80's, time to pregnancy has been used in environmental epidemiology to explore adverse effects of different exposures. The advantages of this measure and additional elements to be considered in the performance of this type of studies are reviewed. Study design includes the following steps: population selection, sample size, outcome measurement, statistical analyses and sources of bias. Guidelines were suggested for the properly development of this type of study.

Key words: infertility, epidemiologic methods, epidemiologic research design, survival analysis.

La posible disminución de la fertilidad de las poblaciones humanas en las últimas décadas ha llamado la atención de los investigadores y del público en general (1). Algunos de los posibles eventos relacionados son: el aumento en la incidencia de criptorquidia, el cáncer testicular y la hipospadias, el deterioro de la calidad del semen, la disminución del tamaño testicular (2), las infecciones de transmisión sexual (por ejemplo,

por *Chlamydia trachomatis*), la presencia de varios factores del estilo de vida moderno (por ejemplo, tabaquismo, consumo de alcohol) y el incremento en la ocurrencia de obesidad (3); además, diversos agentes ambientales son considerados como potenciales tóxicos que pueden actuar de manera directa o indirecta sobre la fisiología reproductiva (4), y ocasionar esterilidad, infertilidad o subfecundidad. Estos problemas reproductivos tienen una frecuencia elevada, aunque se mantienen de manera silente ya que no son enfermedades que incapaciten a los individuos (5) a pesar de que causan un gran impacto social.

Para la realización de los estudios de población que tengan por objetivo explorar los efectos reproductivos de agentes ambientales se requieren, preferentemente, métodos de bajo costo

Correspondencia:

Alvaro Javier Idrovo, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Avenida Universidad 655, Colonia Santa María Ahuacatlán, CP 62508, Cuernavaca, Morelos, México.

Fax: 52(777)-3112472.

idrovoaj@hotmail.com; idrovoaj@yahoo.com.mx

Recibido: 22/11/04; aceptado: 03/06/05

con alta sensibilidad (2,6). Un evento con estas características y que esta siendo ampliamente usado en la investigación actual es el del tiempo para quedar en embarazo (TPE), con el que se puede estudiar la subfecundidad (6), entendiendo por fecundidad la capacidad biológica para concebir teniendo relaciones sexuales sin el uso de ningún método anticonceptivo; la unidad de análisis es la pareja y el grado de fecundidad depende de sus integrantes (7).

En este contexto, el objetivo del presente artículo es revisar el significado y los posibles usos del TPE y las consideraciones metodológicas que se deben analizar al diseñar estudios que incorporen el TPE como evento. Desde cuando se propuso para el estudio de los efectos de contaminantes ambientales, se han descrito varios puntos que deben tenerse en cuenta cuando se diseña una investigación de este tipo; estas consideraciones se encuentran dispersas en la literatura especializada, haciendo que sean de difícil acceso para los investigadores neófitos en el tema y quienes organizan programas de vigilancia en salud pública. Ante esta necesidad, el documento considerará los siguientes tópicos: 1) diseño; 2) poblaciones; 3) medición del evento; 4) tamaño de muestra; 5) análisis estadístico y 6) sesgos, que se encuentran resumidos en el cuadro 1. Debido a que la medición de TPE tiene orígenes en la demografía, la medicina clínica y la epidemiología, y ha tenido un desarrollo importante en estadística durante los últimos años, es importante señalar que estas temáticas presentan diversos grados de dificultad para los profesionales de la salud; esto no es más que una señal de la necesidad de integrar equipos multidisciplinarios cuando se quieran utilizar métodos como el de TPE, aquí revisado.

La revisión, análisis y sugerencias aquí presentadas surgieron durante la realización de un estudio sobre la exposición a mezclas de plaguicidas en la floricultura colombiana y TPE (8), así como la revisión crítica de estudios en el tema. El material bibliográfico para la revisión se seleccionó después de hacer una extensa búsqueda en Medline, usando las palabras clave *time-to-pregnancy* y *time to pregnancy and reproductive epidemiology*, y revisar a profundidad

los avances metodológicos recientes en epidemiología reproductiva (9). Para la versión presentada en esta revisión sólo se incluyeron las referencias que, a juicio de los autores, son de referencia obligada para los interesados en el tema.

Racionalidad

Los estudios de TPE empezaron a realizarse en la década de los 60 para evaluar el efecto que los anticonceptivos orales y los dispositivos intrauterinos tenían a largo plazo sobre la función reproductiva (10). A mediados de la década de los 80, el TPE fue propuesto para ser utilizado en la exploración de los efectos tóxicos de agentes ambientales sobre la reproducción humana (6). Algunos de los agentes ambientales que han sido estudiados de esta manera son los plaguicidas (8), el café (6), el cigarrillo (11), los bifenilos policlorados (12), el óxido nitroso (13), los éteres de etilenglicol (14), el estireno (15), los solventes (16), el tolueno (17), el formaldehído (18), el plomo (19), el aceite y los productos oleosos (20), los campos electromagnéticos (21), algunas ocupaciones específicas en la fundición (22), la producción de monedas (23), la industria de plásticos reforzados (24), el trabajo como asistentes de farmacia (25), la carga laboral (26), el distrés psicológico (27), los turnos de trabajo (28) y el daño oxidativo en semen (29). Las perspectivas de uso cada vez son mayores, dado el relativo bajo costo, necesario para recolectar la información sobre este resultado mediante técnicas de encuesta sin uso de exámenes de laboratorio, las cuales constituyen la forma más habitual de realizar este tipo de estudios.

EITPE es un indicador de la fecundidad o número de ciclos sin uso de anticonceptivos que le toma a una pareja lograr una concepción clínicamente detectable. Un incremento en este tiempo puede indicar pérdidas reproductivas debidas a problemas durante la gametogénesis, el transporte de los gametos en los tractos del hombre o la mujer, la fertilización, la migración del cigoto al útero, la implantación y la supervivencia temprana del concepto (6); esto se puede apreciar mejor en la figura 1. El TPE es una forma de medir pérdidas reproductivas en el periodo durante el que ocurren

Cuadro 1. Principales elementos a considerar durante el diseño de un estudio de Tiempo para quedar en embarazo (TPE).

Elementos a considerar	Opciones de diseño
1. Diseño	a. Prospectivo / Retrospectivo / Transversal Unidad de muestreo: Embarazo / Pareja en riesgo
2. Poblaciones	a. Una o varios embarazos por mujer. b. Según paridad y tipo de diseño: Cualquiera / Ultimo / Primero
3. Medición del evento	a. Ciclos menstruales / Meses c. Informante: Hombre / Mujer / Pareja
4. Tamaño de muestra	a. Dos grupos / Tres o más grupos
5. Análisis estadístico	a. Modelo de peligros proporcionales de Cox discreto b. Modelo análogo al de Cox discreto - Modelo lineal generalizado log-log complementario - Modelo lineal generalizado logit
6. Sesgos específicos	a. Sesgo de modificación de la conducta b. Sesgo de tendencia temporal c. Sesgo de planeación del embarazo d. Sesgo de deseo de embarazo e. Sesgo de reconocimiento del embarazo f. Sesgo de intervención médica g. Efecto del trabajador insano reproductivamente

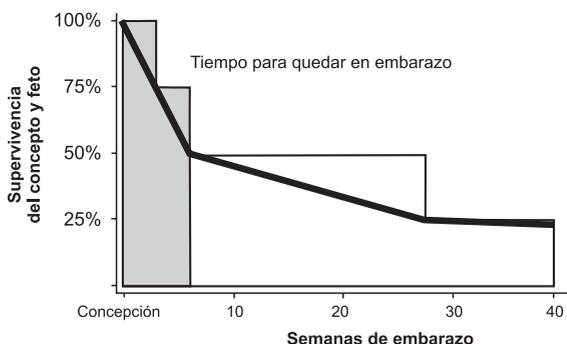


Figura 1. Representación teórica de las pérdidas reproductivas ocurridas durante el embarazo.*
* Período del embarazo al cual se aproxima con el método del tiempo para quedar en embarazo sombreado.

la mayoría de estos eventos; se considera que, aproximadamente, 31% de las concepciones se pierden en periodos tempranos, cuando incluso no se han reconocidos por la mujer (30). En la práctica clínica, el TPE se utiliza para definir parejas con problemas de fertilidad sin uso de anticonceptivos e intentando lograr un embarazo. Se estima que una pareja sana tiene, aproximadamente, 20% de probabilidad por ciclo de lograr un embarazo (31), de tal manera que cerca de 85% de las parejas debería lograr el

embarazo en un año (32) (figura 2). El límite arbitrario de 12 meses permite dicotomizar a las parejas en fértiles e infértiles, sin reflejar el amplio rango de fecundidad existente a nivel poblacional (6).

El TPE es el inverso de la fecundidad ($TPE = 1 / \text{fecundidad}$), por lo que en un estudio epidemiológico se puede comparar la fecundidad de poblaciones con diferente grado de exposición mediante razones de tasas de fecundidad (RTf). Esto se hace evidente en la siguiente fórmula:

$$RTf = (1/Tf_e) / (1/Tf_{ne}) = Tf_{ne} / Tf_e$$

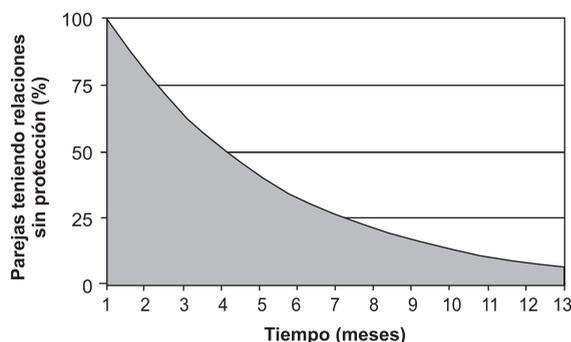


Figura 2. Probabilidad teórica de concepción durante un año entre parejas sanas sin uso de anticoncepción.

donde Tf_e es la tasa de fecundidad entre los expuestos y Tf_{ne} es la tasa de fecundidad entre los no expuestos. Si bien el TPE es un tiempo en riesgo cuya medida de asociación relativa "natural" es la razón de tasas de incidencia, en la práctica se acostumbra interpretarlo como el inverso de un riesgo relativo (9); es decir que un valor superior a uno indica un efecto protector, mientras que un valor menor a uno señala un efecto nocivo de la exposición bajo estudio dado que, como se puede apreciar en la fórmula antes explicada, en el numerador de la segunda igualdad se encuentra la Tf_{ne} y en el denominador la Tf_e . La interpretación de la RTf como el inverso del riesgo relativo es debido a la estrecha relación existente entre la razón de tasas de incidencias, la razón de incidencias acumuladas o riesgo relativo y la razón de momios (33); estas razones son parámetros de distribuciones comunes en las que el logaritmo natural sirve como transformación o función de enlace para modelar linealmente cada una de estas medidas (34). Las similitudes o diferencias entre estas tres medidas de asociación dependen de la duración del seguimiento, la tasa promedio de ocurrencia del evento de estudio y el riesgo que presenta el grupo expuesto en relación con el grupo de referencia, siendo más parecidas si la relación es débil y los eventos son raros (33).

Existen evidencias empíricas que muestran la amplia variabilidad en la fecundidad de las parejas (35). Se puede esperar que 30%, aproximadamente, de las parejas sexualmente activas logren un embarazo en el primer ciclo menstrual sin usar métodos anticonceptivos, y que un número cada vez menor de parejas lo logre con el incremento en el número de ciclos menstruales (36). Además, en demografía es bien conocido que la distribución de la fecundidad con respecto al tiempo en que toma tener un embarazo a las parejas teniendo relaciones sexuales a nivel de la población sigue una forma de J inversa (37), y que depende de tres factores: la prevalencia de esterilidad en el momento del matrimonio, el riesgo de quedar estéril después del matrimonio y la distribución de la fecundidad entre las mujeres no estériles, lo cual se ocasiona por diferencias en la conducta sexual, la fisiología reproductiva, el estado de salud y la nutrición en mayor importancia (36).

Medición del tiempo para quedar en embarazo

El TPE corresponde al tiempo transcurrido entre el momento de inicio de relaciones sexuales, equivalente al tiempo cero (t_0), hasta la ocurrencia de la concepción, que corresponde al evento o falla en los análisis de supervivencia (38). La incorporación de observaciones censuradas, o sea, las que no tienen información completa de la ocurrencia del evento durante el periodo de seguimiento, depende del tipo de diseño seleccionado como se verá más adelante. Dado que cada ciclo menstrual provee una oportunidad ovulatoria única para la concepción, la forma de medir el TPE es mediante valores discretos donde las unidades naturales son los ciclos menstruales. En los estudios prospectivos el TPE se puede monitorear biológicamente, mientras que en los retrospectivos se requiere el uso de cuestionarios que midan los ciclos menstruales o los meses calendario. En estos últimos se puede hacer un ajuste en el que se divide el tiempo en meses por la duración usual de un ciclo menstrual y se le adiciona un ciclo menstrual (6,39). Sin embargo, los meses calendario pueden usarse sin problema dado que existe una fuerte correlación con los ciclos menstruales, y es de más fácil recordatorio por los entrevistados.

En la recolección de los datos debe tenerse especial cuidado con los embarazos que ocurren durante el primer ciclo menstrual, ya que al preguntarse la respuesta puede indistintamente ser cero o uno. Estas parejas realmente pertenecen a las que logran la concepción durante el primer ciclo menstrual y, por tanto, debe asignárseles un valor de uno. De otro lado, es probable que exista un error en la medición del TPE relacionado con los problemas de recordación del evento, especialmente entre las parejas que reportan periodos mayores de un año; es así como es frecuente observar que se reporten 18 y 24 meses, cuando en realidad el TPE está algunos meses más o menos de dichos valores (error de medición por redondeo).

Sin importar en qué unidades se determine el TPE, éste se puede obtener del hombre, la mujer o la pareja. Los estudios hasta ahora realizados muestran que cuando se tiene como hipótesis que la prolongación del TPE se debe a problemas en

la espermatogénesis es frecuente que se les pregunte a los hombres. En estos casos es factible que el error de medición sea mayor que cuando la información se obtiene directamente de las mujeres (40). Existe un cuestionario corto (41) con el que se ha logrado obtener respuestas fácilmente, cuyas preguntas son:

- ¿Estaba haciendo algo para prevenir el embarazo en el momento de su más reciente concepción?

Si la respuesta es no, ¿quedó embarazada durante su primer ciclo menstrual de relaciones sin protección?, ¿el segundo?, ¿el tercero?, ¿otro? Por favor, especifique cuál ciclo _____.

O, incluso, una forma más simple (7):

- ¿Cuánto tiempo le tomó concebir su primer (segundo, último...) hijo? _____

Sin embargo, es importante hacer un estudio piloto en la población de estudio para determinar si estas preguntas son adecuadas o se requieren modificaciones.

Tipo de diseño

Por definición, los estudios de TPE involucran la dimensión de temporalidad en la medición del evento. El TPE es un constructo que implica el seguimiento durante un periodo en riesgo que finaliza con la ocurrencia de un embarazo o con un tiempo de censura que, por tanto, no se puede definir en la dicotomía de los estudios de casos y controles. En estos estudios se comparan las proporciones específicas por ciclo menstrual de concebir, de manera que la medida de ocurrencia natural es la tasa de concepción (32), y la medida de asociación es la RTf explicada previamente.

Se han descrito tres tipos de diseños de TPE que difieren un poco de la clasificación convencional de los demás estudios epidemiológicos (cuadro 2): cohortes retrospectivas, cohortes prospectivas y estudios transversales (42). Cualquiera de estas opciones tiene implicaciones importantes en el tipo de muestreo, ya que restringe la participación a ciertas poblaciones, y en la validez del estudio. El diseño más simple es el de las cohortes retrospectivas en el que participan parejas que ya han logrado una concepción; allí la unidad de muestreo es el embarazo, de manera que se excluyen del análisis todas las parejas estériles. Es frecuente que algunos estudios transversales, catalogados como tales mediante las clasificaciones convencionales, que recolectan información retrospectiva sean considerados como cohortes retrospectivas, para diferenciarlos de los estudios de TPE transversales que como veremos incluyen otras poblaciones.

En las cohortes prospectivas participan parejas que intentan tener un embarazo. Idealmente, sólo deberían incluirse en el estudio las que están en riesgo de lograr una concepción; sin embargo, con estos diseños es posible que se recluten parejas estériles y se generen problemas de comparabilidad de las poblaciones. Si bien existen múltiples ventajas para identificar relaciones causales con los estudios prospectivos, en éstos es posible que las parejas con mayores TPE sean infértiles o estériles; no hay que olvidar que la esterilidad y la infertilidad son eventos diferentes a la subfecundidad, por lo que sus determinantes pueden ser también diferentes, de manera que en los estudios prospectivos pueden observarse

Cuadro 2. Características de los diseños epidemiológicos comúnmente empleados en los estudios de tiempo para quedar en embarazo (TPE).

	Cohorte		
	Transversal	Retrospectiva	Prospectiva
Población	Disponible en el momento presente	Disponible o no, en el momento presente	Disponible en el momento presente y a futuro
Exposición	Información actual y retrospectiva sin registro previo	Información retrospectiva registrada previamente	Información actual y a futuro
Resultado (Embarazo)	Todos o puede ser selectivo (primero, último)	Todos o puede ser selectivo (primero, último)	Próximo

relaciones espurias si no se ha descartado que la exposición estudiada no tenga estos efectos o no se determina un periodo de censura apropiado. Este es un problema especialmente relevante si la exposición estudiada tiene como efecto la esterilidad o la infertilidad y no únicamente la subfecundidad.

Mientras que en los estudios prospectivos de TPE se espera a que ocurra una concepción o un periodo de censura, en los transversales de TPE sólo en una oportunidad se hace medición del TPE, y las demás variables, sin observar si ocurre o no la concepción (42); de esta manera, incluye las parejas infértiles o estériles sin siquiera tener indicios de su presencia. Como se puede apreciar, todos los diseños de TPE tienen problemas relacionados con el diseño seleccionado por los investigadores, y debe evitarse el pensar que un estudio prospectivo siempre es mejor que un estudio de cohortes retrospectivo; un diseño retrospectivo de TPE puede tener una validez similar a la de uno prospectivo si se realiza de manera adecuada.

Poblaciones (criterios de inclusión/exclusión)

Un principio básico del método epidemiológico para poder buscar relaciones causales, es la de utilizar grupos comparables o intercambiables, que permitan una aproximación contrafactual (43). Teniendo esto en mente, la primera consideración a tener en cuenta es si se utilizará solo uno o varios embarazos por mujer, siendo lo más simple y frecuente el incluir en el análisis más de un embarazo. En este caso, la ventaja que presenta es que se puede obtener una muestra de una manera relativamente fácil y rápida, lo cual puede

ser muy útil cuando la exposición de interés es poco frecuente. Sin embargo, se tiene el problema que los eventos reproductivos se relacionan entre sí (“confusión por experiencia previa”) (44) y que para su análisis estadístico se deben de usar modelos que tengan esta condición en cuenta (45,46). Una forma usada en los estudios de TPE para intentar controlar durante el análisis este problema, es mediante la inclusión de una variable que indique la paridad o el número de concepciones de la mujer; sin embargo, esto puede ocasionar un sobreajuste que enmascara el efecto de la exposición estudiada (47).

Si se opta por la opción de usar un solo embarazo por mujer, se tienen tres tipos posibles de embarazos de acuerdo con la paridad de la mujer: 1) cualquiera (no importa el lugar que ocupa entre todas las concepciones de una mujer), 2) el último embarazo, o 3) el primer embarazo. Cada uno de estos tipos de embarazo presenta características que le dan fortalezas y debilidades al diseño epidemiológico. El incluir únicamente el último embarazo es una forma de minimizar el sesgo de recuerdo y evitar el problema de dependencia entre las observaciones. Infortunadamente, no elimina el problema del efecto de la historia reproductiva previa de la mujer, lo cual puede ocasionar que las poblaciones de estudio no sean comparables (48).

La opción de usar únicamente los primeros embarazos elimina el efecto que tienen los eventos reproductivos previos sobre el TPE, y facilita el análisis estadístico al no requerir el uso de modelos jerárquicos. El problema que podría persistir es el sesgo de memoria, controlable al

Cuadro 3. Tamaño de muestra requerido para detectar diferencias entre dos curvas de fecundidad cuando $\alpha = 5\%$ y $1-\beta = 80\%$ (prueba de dos colas).

P(nc)	Diferencia en la fecundidad ($F_2 - F_1$)									
	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,40	2895	744	339	196	129	92	70	55	45	38
0,50	3034	763	341	193	125	88	65	51	42	
0,60	2900	713	312	173	110	76	56			
0,70	2493	596	253	137	85					
0,80	1821	413	168							
0,90	892									

P(nc): Probabilidad de no concepción.

restringir la participación a los embarazos ocurridos durante un periodo de tiempo donde se garantice una adecuada información; hay evidencia suficiente para afirmar que este evento reproductivo puede ser recordado de una manera adecuada después de haber transcurrido varios años (incluso más de 14), debido al importante impacto que tiene sobre la vida de una mujer (49).

Sin embargo, el primer embarazo es sólo un concepto teórico. Durante la realización de un estudio epidemiológico solo es factible usar los "primeros embarazos reconocidos", a menos que se realice un estudio prospectivo con mujeres en las que se asegure que no han tenido un embarazo previo, y el estado de embarazo o no embarazo se identifique mediante técnicas de laboratorio con alta sensibilidad y especificidad (50). La mayor limitación de incluir sólo primeros embarazos es que puede ser muy difícil encontrar una población lo suficientemente numerosa como para poder lograr encontrar asociaciones estadísticamente significativas. Una buena opción en estos casos será el uso de poblaciones trabajadoras de fácil seguimiento. Como se puede apreciar, el restringir el estudio a sólo primeros embarazos hace que las poblaciones sean más comparables, disminuyendo la confusión asociada con los antecedentes reproductivos, pero limita la validez externa de los hallazgos. Por esta razón, en el diseño de un estudio de TPE deberán definirse claramente los objetivos que se quieren alcanzar. Una consideración que se debe de tener en cuenta en la selección de la población, es que en los estudios retrospectivos en los que solo se incluyen embarazos finalizados es posible observar la "paradoja de la edad". Esta consiste en que las mujeres de más edad suelen requerir menores tiempos para concebir (51), por lo que es importante conocer la edad de las mujeres al concebir, e incluir todos los embarazos ocurridos en la población.

La medición de TPE no implica necesariamente el tener que hacer preguntas de mayor intimidad acerca de la frecuencia con la cual la pareja tiene relaciones sexuales, lo cual puede ser intimidante, especialmente en ciertos ambientes culturales. El TPE puede ser incluso una medida de disminución de la fecundidad por alteraciones en la libido debidas al mismo factor en estudio o

alguno de los confusores o predictores independientes analizados (49).

Tamaño de la muestra

Los estudios de TPE en general no requieren de muestras muy grandes. Existen varias fórmulas que guían las decisiones acerca del tamaño muestral; cuando se quieren comparar sólo dos categorías de exposición se puede usar la de Schoenfeld (52) o la de Freedman (53), mientras que cuando se van a comparar más grupos puede utilizarse la de Ahnn y Anderson (54). Estas fórmulas se fundamentan en el estadístico *log-rank*, por lo que no se requiere cumplir con un supuesto distribucional de las curvas de supervivencia. Para tener alguna idea, en el cuadro 3 se encuentran algunos ejemplos de tamaño muestral basados en la fórmula de Freedman (53). Dado que se espera que durante el primer ciclo menstrual 30% de las parejas logren un embarazo (en el cuadro, $1-0,70=0,30$), diferencias tan pequeñas como de 5% requieren muestras de sólo 2.493 parejas. Los tamaños muestrales así calculados, en los estudios prospectivos y transversales deberán tener un incremento dependiendo de la prevalencia de esterilidad en la población de estudio, el número de covariables y sus errores de medición; para ello pueden ser útiles las recomendaciones de Jiang *et al.* (55). Si se quieren hacer cálculos más formales se puede usar la fórmula de Ahnn y Anderson (54):

$$n = \frac{kd}{\sum_{j=1}^k P_{Ej}}$$

donde n es el tamaño de muestra requerido, k es el número de grupos estudiados con diferente nivel de exposición, d es el número de concepciones esperado y P_{Ej} es la tasa acumulada de eventos para el grupo con exposición j al finalizar el tiempo de seguimiento del estudio.

Análisis estadístico

Dada la posible dificultad que puede tener este tema para los profesionales de la salud no familiarizados con la estadística, recomendamos que la lectura crítica de esta sección sea posterior a entender los conceptos básicos de análisis de supervivencia, presentados en textos de bioestadística. El análisis de los estudios de TPE

se fundamenta en las técnicas de supervivencia, siendo el modelo de riesgos proporcionales de Cox el más usado en epidemiología debido a la posibilidad de ajustar por múltiples confusores (56). Sin embargo, el modelo de Cox clásico que asume el tiempo como variable continua no debe ser utilizado debido a que la unidad natural de medición es discreta (ciclo menstrual), y tiene una duración relativamente larga cuando se censura en tiempos cortos, como 12 meses (57). Por esto la descripción univariada del TPE suele hacerse mediante medianas y rangos o el estimador Kaplan-Meier; el análisis bivariado puede fundamentarse en la prueba no paramétrica de *log-rank* (58), mientras el multivariado requeriría el uso del modelo semiparamétrico de peligros proporcionales de Cox para variables discretas; este modelo tiene la estructura: $\log\{-\log(1-h_{ij})\} = \beta x_i + \psi_j$, y se caracteriza por considerar a las observaciones en cada intervalo de tiempo como independientes a través de los intervalos, tener una variable respuesta con una distribución de Bernoulli y una función de enlace *log-log* complementaria (57), lo cual es una ventaja como veremos más adelante.

Un modelo como el anterior, en la actualidad requiere el uso de programas estadísticos especializados (por ejemplo, GLIM, SAS), por lo que en los últimos años se ha intensificado la búsqueda de modelos alternativos paramétricos y semiparamétricos más accesibles. Dos modelos paramétricos han sido utilizados tradicionalmente; el beta-geométrico, ampliamente usado en demografía, asume que cada pareja tiene una fecundidad inherente (de manera que para cada pareja el TPE está distribuido geométricamente) y estas distribuciones están mezcladas en la población de parejas asumiendo una distribución beta para cada fecundidad específica por pareja (42). El otro modelo paramétrico se basa en tiempos de falla exponenciales con parámetros mezclados por una distribución gamma, asumiendo que la variable dependiente es continua (59).

Los dos modelos anteriores permiten un ajuste aceptable, pero no proveen una medida de efecto resumen con un significado intuitivo en epidemiología, y tienen un algoritmo para su estimación que puede resultar problemático en

algunos ambientes computacionales (42,59); además, el segundo modelo resulta inapropiado desde el punto de vista biológico al tratar la variable dependiente como continua (59). Se ha desarrollado otro modelo paramétrico de efectos aleatorios que no asume que los eventos binarios (concepción o no) para cada ciclo menstrual son mutuamente independientes. Este modelo supone que cada pareja tiene una probabilidad de viabilidad específica del ciclo menstrual por pareja no observable, y que éstas probabilidades varían entre las parejas siguiendo una distribución beta (60). Se considera que este modelo es el de elección solo si se puede aceptar el supuesto paramétrico de la distribución beta, lo que puede no ser fácil en algunos contextos.

Los modelos semiparamétricos análogos al modelo de peligros proporcionales de Cox para variables discretas surgen, entonces, como los más llamativos. En este contexto, los modelos lineales generalizados (MLG) tienen una gran utilidad. Los MLG tienen la estructura: $f\{E(y)\} = \beta x_i + \psi_j$, $y \sim D$, donde f es la función de enlace y D es la familia distribucional. Como se puntualizó anteriormente, la función de enlace natural es la *log-log* complementaria y la distribución es la binomial; la otra opción es usar la función de enlace *logit*, que también tiene distribución binomial. Estas funciones se pueden entender como transformaciones en las que los tiempos registrados para cada pareja se convierten en variables dicotómicas, para cada ciclo menstrual o mes calendario de seguimiento, en los que ocurre o no la concepción. La primera opción hace las estimaciones bajo los supuestos de los modelos de peligros proporcionales, mientras que la segunda lo hace con los supuestos de los modelos logísticos (61); en términos más epidemiológicos, esto quiere decir que el modelo con función enlace *log-log* complementaria estimará la razón de fecundidad (Rf), mientras que el modelo con función enlace *logit* permite estimar la razón de momios de fecundidad (RMf). Esto es importante de tener en cuenta en su interpretación, ya que la Rf tiende a estar más cerca del valor nulo que la RMf (33). En el anexo 1 se presenta brevemente la forma en que pueden implementarse modelos semiparamétricos análogos al modelo de Cox, usando el programa estadístico Stata.

Potenciales sesgos

Los estudios de TPE pueden ser afectados por múltiples sesgos, que corresponden a expresiones específicas de los sesgos de selección, información, confusión o combinaciones de éstos. En la actualidad existen artículos especializados (59,62,63) que revisan las principales fuentes de sesgos que se pueden presentar en estos estudios, los cuales se describen brevemente a continuación; no debe olvidarse que los sesgos de selección o información se presentan cuando los grupos de estudio se seleccionan o se miden diferencialmente, y la confusión se presenta debido a la presencia de una tercera variable que impide la comparabilidad de las poblaciones estudiadas.

Sesgo de modificación de la conducta. Ocurre en los estudios retrospectivos cuando la pareja, o alguno de sus miembros, cambia algunas conductas (exposiciones) debido a que busca quedar en embarazo es frecuente el dejar de fumar, ingerir bebidas alcohólicas, consumir fármacos e, incluso, abandonar el trabajo. Se considera que para controlar este sesgo se deben medir las exposiciones en el momento en que se comienza a intentar lograr una concepción; para el caso de las parejas que usan algún método anticonceptivo el momento corresponde a la fecha de dejar de usar el método de control de la natalidad (59).

Sesgo de tendencia temporal. Este sesgo es propio de los estudios retrospectivos, y se origina por los cambios temporales de la exposición o alguna variable confusora generando así relaciones espurias. El falso efecto observado es debido a que factores contextuales, que no se encuentran en la cadena causal analizada, modifican la ocurrencia de una o varias de las variables independientes (62). Para solucionar este sesgo se requiere tener información acerca del comportamiento de las variables independientes a lo largo del tiempo; al conocer la prevalencia de la exposición en el tiempo específico en que se desarrolla el estudio se puede realizar la prueba de tendencia sugerida por Weinberg *et al.* para diluir este sesgo (59).

Sesgo de planeación del embarazo. Puede ocurrir en estudios prospectivos y retrospectivos

cuando se excluyen los embarazos no planeados; es decir los que ocurren por una falla en el uso de los métodos anticonceptivos. Este sesgo en la selección podría estar manifestando la inclusión de solo las parejas menos fértiles, mientras que las que usan algún método anticonceptivo y a pesar de ello logran un embarazo, son las más fértiles. Este sesgo es muy frecuente en los estudios debido a que en la mayoría de éstos los sujetos que tuvieron una falla con el método anticonceptivo nunca son elegibles, pese a su condición de exposición. No hay una forma para poder corregir este sesgo de manera completa, aunque se sabe que es posible optar por algunas estrategias de control en los estudios prospectivos. En algunos casos puede ser útil ajustar por el uso de métodos anticonceptivos tanto en el grupo de expuestos como en el de no expuestos (59).

Sesgo de deseo de embarazo. Es un sesgo propio de los estudios retrospectivos que ocurre cuando las parejas que usan algún método anticonceptivo, y deciden tener un embarazo, lo logran durante el primer ciclo menstrual sin protección. En este caso no es posible saber si la concepción se debió a una falla en el método o realmente corresponde a la fecundidad propia de la pareja; en el primero de estos casos depende del efecto anticonceptivo del método durante un periodo de uso normal y el efecto a largo plazo. De acuerdo con un estudio reciente, el tipo de método determina el efecto en el TPE; el dispositivo intrauterino usado por cortos periodos, los anticonceptivos orales combinados y las inyecciones con hormonas incrementan el TPE en 1,6, 2 y 3 veces, respectivamente, al compararse con el TPE después de suspender el uso de condones (64). Se puede controlar si se hace un segundo análisis de los datos excluyendo a las concepciones que aparentemente ocurrieron durante el primer ciclo menstrual o excluir los embarazos de las parejas que los definan como resultado de una falla en los métodos anticonceptivos (59).

Sesgo de reconocimiento del embarazo. Ocurre cuando una de las cohortes tiende a reconocer el embarazo después del grupo de comparación, debido a que el efecto reproductivo de la

exposición estudiada se asocia con trastornos del ciclo menstrual, no presencia de síntomas o la falta de diagnóstico de la concepción mediante algún método clínico o de laboratorio. Este sesgo puede ocurrir tanto en estudios prospectivos como retrospectivos. Para controlar este sesgo en los estudios retrospectivos debe conocerse la edad gestacional en que se reconoció el embarazo, y en los estudios prospectivos podrían usarse pruebas para diagnóstico de embarazo (59). La forma convencional de realizar esto se fundamenta en que la ovulación ocurre exactamente en la mitad del ciclo menstrual, de manera que el periodo durante el cual una mujer es fértil inicia el día 10 y termina el día 17 del ciclo menstrual. Sin embargo, estudios recientes en los que se midió diariamente la gonadotropina coriónica humana indican que la "ventana fértil" de las mujeres es ampliamente variable aun entre aquellas que tienen ciclos menstruales regulares. Menos de 30% de las concepciones ocurren entre el día 10 y 17 del ciclo menstrual; el resto de los embarazos ocurre antes o después de esos días, dejando muy pocos días de un ciclo menstrual en los que las mujeres no son potencialmente fértiles (65).

Sesgo de intervención médica. Debido a que en la actualidad existen tratamientos médicos que pueden mejorar la probabilidad de concepción, es posible que la exposición en estudio se asocie con el hecho que algunas parejas subfértiles busquen ayuda médica. Este sesgo puede observarse en estudios prospectivos y retrospectivos. Una de las formas propuestas para evitar este sesgo es incluir únicamente a las parejas con TPE máximo de 12 meses, siguiendo la definición clínica de infertilidad (59). Sin embargo, este periodo de tiempo para la censura es arbitrario y podrían explorarse otros periodos temporales de censura (66) que respondan más a las conductas reproductivas de la población a estudiar. Una forma que puede ser más adecuada es el controlar mediante la exclusión de las parejas que busquen atención médica por problemas de infertilidad (59).

Efecto del trabajador insano reproductivamente. Este sesgo de selección que ocurre de manera contraria al sesgo del trabajador sano, se caracteriza por el hecho que las mujeres que son

reproductivamente sanas tienden a dejar el trabajo para cuidar de los hijos, mientras que las mujeres que tienen resultados adversos, como abortos tempranos no reconocidos, tienden a seguir trabajando. Como se puede apreciar es un sesgo propio de los estudios con poblaciones ocupacionales tanto prospectivos como retrospectivos (59). Este sesgo se ha descrito en poblaciones de los países desarrollados, pero debe analizarse de manera específica para las poblaciones a estudiar ya que en algunas sociedades debido a las necesidades socio-económicas el ingreso de las madres es necesario para cubrir las necesidades familiares. Se consideran como formas de controlar este sesgo el estratificar por la condición de empleo de manera que solo se comparen mujeres con la misma carga laboral, o el incluir en el análisis únicamente a primeros embarazos (59).

Otras consideraciones

Se ha observado que el TPE difiere en diferentes poblaciones europeas; los estudios hasta ahora realizados, ajustando por la calidad del semen, no permiten identificar las razones de estos hallazgos (67). Algunas evidencias sugieren que la estacionalidad, a través de mecanismos que involucran el efecto de la fotoperiodicidad sobre la función gonadal, puede afectar levemente el TPE (68). Por esta razón, cuando se estudian poblaciones procedentes de zonas geográficas con cambios estacionales marcados es recomendable ajustar los resultados por el tiempo en el cual se empezó a estar en "riesgo" de concebir.

Los estudios de TPE asumen que las parejas de los grupos de comparación, por lo menos en promedio, tienen el mismo deseo de tener un hijo. Sin embargo, en muchas ocasiones esto puede no ser cierto, y el deseo de concebir un hijo puede ser dependiente de otras condiciones. Para no tener este sesgo, es necesario que se tengan presentes los determinantes de intentar lograr un embarazo (69). Existen técnicas estadísticas complejas, como el puntaje de propensión (*propensity score*) (70), que pueden ayudar a modelar el intento/no intento de lograr un embarazo.

Conclusión

Los estudios de TPE se presentan como una forma para la exploración de algunos efectos reproductivos sutiles, de difícil y costosa medición. Además de su potencial uso en investigación etiológica, la metodología puede ser implantada como parte de sistemas de vigilancia epidemiológica de efectos de la contaminación ambiental, donde se considere el TPE como un evento centinela que alerte sobre la presencia de efectos adversos sobre la reproducción (7). Si bien un diseño prospectivo ofrece ventajas que ya hemos analizado, y que han sido destacadas por otros autores que incluso sugieren el análisis específico por día, más que el específico por ciclo menstrual (71), el diseño transversal con información retrospectiva es una herramienta excelente y de bajo costo para utilizar en vigilancia. Esto cobra más importancia en países en vías de desarrollo donde el diagnóstico médico de embarazo suele hacerse alrededor de la semana 12 de embarazo, mucho después de la semana 6, como sucede en la mayoría de los países desarrollados, esto puede llevar a un mayor subregistro de pérdidas tempranas que quedarían evidenciadas a través de la vigilancia epidemiológica.

En un futuro próximo se pueden explorar los efectos reproductivos de otras exposiciones, tales como los nutricionales y los psicosociales, que cada día toman mayor importancia dentro de la salud pública. Las opciones de diseño brevemente aquí revisadas podrán servir a investigadores que planeen realizar estudios sobre subfecundidad e infertilidad con esta metodología. Estas podrán ser complementadas con otras aproximaciones como la evaluación secular de la razón de de embarazos dicigotos/embarazos monocigotos, medida que ha sido propuesta como indicadora de la fertilidad humana al reflejar la frecuencia de doble ovulación, la ocurrencia de coito durante el periodo fértil y la supervivencia temprana del cigoto (2).

Agradecimientos

A la Organización Panamericana de la Salud y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos de América por la beca

brindada a Alvaro Javier Idrovo, para realizar sus estudios en salud ambiental en el Instituto Nacional de Salud Pública de México, y al Departamento de Ciencias de la Salud Pública de la Universidad de Toronto, Canadá, por el apoyo dado a Luz Helena Sanín durante su estancia posdoctoral.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Financiación

Colciencias (contrato 112-2000) y División de Investigaciones (DIB) de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

Referencias

1. **Joffe M.** Time trends in biological fertility in Britain. *Lancet* 2000;355:1961-5.
2. **Tong S, Short RV.** Dizygotic twinning as a measure of human fertility. *Hum Reprod* 1998;13:95-8.
3. **Butler D.** The fertility riddle. *Nature* 2004;432:38-9.
4. **Mattison DR, Plowchalk DR, Meadows MJ, Al-Juburi AZ, Gandy J, Malek A.** Reproductive toxicity: Male and female reproductive systems as targets for chemical injury. *Med Clin North Am* 1990;74:391-411.
5. **Menken J, Larsen U.** Estimating the incidence and prevalence and analyzing the correlates of infertility and sterility. *Ann NY Acad Sci* 1994;709:249-65.
6. **Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR.** Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 1986;124:470-80.
7. **Joffe M.** Invited commentary: The potential for monitoring of fecundity and the remaining challenges. *Am J Epidemiol* 2003;157:89-93.
8. **Idrovo AJ, Sanín LH, Cole D, Chavarro J, Cáceres H, Narváez J, et al.** Time to first pregnancy among women working in agricultural production *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:493-500.
9. **Weinberg CR, Wilcox AJ.** Reproductive epidemiology. In: Rothman KJ, Greenland S (editors). *Modern epidemiology* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.p. 585-608.
10. **Tietze C.** Fertility after discontinuation of intrauterine and oral contraception. *Int J Fertil* 1968;13:385-9.
11. **Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR.** Do women with childhood exposure to cigarette smoking have increased fecundability? *Am J Epidemiol* 1989; 129:1079-83.
12. **Axmon A, Rylander L, Stromberg U, Dyremark E, Hagmar L.** Polychlorinated biphenyls in blood plasma

- among Swedish female fish consumers in relation to time to pregnancy. *J Toxicol Environ Health A* 2001; 64:488-98.
13. **Ahlborg G Jr, Axelsson G, Bodin L.** Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int J Epidemiol* 1996;25:783-90.
 14. **Chen PC, Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ.** Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology* 2002;13:191-6.
 15. **Kolstad HA, Bisanti L, Roeleveld N, Bonde JP, Joffe M.** Time to pregnancy for men occupationally exposed to styrene in several European reinforced plastics companies. *Asclepius. Scand J Work Environ Health* 1999;25(suppl.1):66-9.
 16. **Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G.** Solvent use and time to pregnancy among female personnel in biomedical laboratories in Sweden. *Occup Environ Med* 2001;58:225-31.
 17. **Plenge-Bonig A, Karmaus W.** Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfecundity in women but not in men. *Occup Environ Med* 1999; 56:443-8.
 18. **Taskinen HK, Kyyronen P, Sallmen M, Virtanen SV, Liukkonen TA, Huida O, et al.** Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. *Am J Ind Med* 1999;36:206-12.
 19. **Guerra-Tamayo JL, Hernández-Cadena L, Téllez-Rojo MM, Mercado-García Adel S, Solano-González M, Hernández-Ávila M, et al.** Exposición al plomo y su relación con el tiempo requerido para embarazo. *Salud Publica Mex* 2003;45(supl2):S189-S95.
 20. **Bull N, Riise T, Moen BE.** Influence of paternal exposure to oil and oil products on time to pregnancy and spontaneous abortions. *Occup Environ Med* 1999; 49:371-6.
 21. **Hjollund NH, Skotte JH, Kolstad HA, Bonde JP.** Extremely low frequency magnetic fields and fertility: a follow up study of couples planning first pregnancies. The Danish first pregnancy planner study team. *Occup Environ Med* 1999;56:253-5.
 22. **Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Henriksen TB, Kolstad HA, Ernst E, et al.** A follow-up study of male exposure to welding and time to pregnancy. *Reprod Toxicol* 1998;12:29-37.
 23. **Figá-Talamanca, Petrelli G, Tropeano R, Papa G, Boccia G.** Fertility of male workers of the Italian mint. *Reprod Toxicol* 2000;14:325-30.
 24. **Kolstad HA, Bisanti I, Roeleveld N, Baldi R, Bonde JP, Joffe M.** Time to pregnancy among male workers on the reinforced plastics industry in Denmark, Italy and The Netherlands. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:353-8.
 25. **Schaumburg I, Olsen J.** Time to pregnancy among Danish pharmacy assistants. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:222-6.
 26. **Hjollund NH, Kold Jensen T, Bonde JP, Henriksen TB, Kolstad HA, Anderson AM, et al.** Job strain and time to pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24:344-50.
 27. **Hjollund TB, Jensen TK, Bonde JP, Henriksen TB, Andersson AM, Kolstad HA, et al.** Distress and reduced fertility: A follow up study of first-pregnancy planners. *Fertil Steril* 1999;72:47-53.
 28. **Tuntiseranee P, Olsen J, Geater A, Koranantakul O.** Are long working hours and shiftwork risk factors for subfecundity? A study among couples from southern Thailand. *Occup Environ Med* 1998;55:99-105.
 29. **Loft S, Kold Jensen T, Hjollund NH, Giwercman A, Gylleborg J, Ernst E, et al.** Oxidative DNA damage in human sperm influences time to pregnancy. *Hum Reprod* 2003;18:1265-72.
 30. **Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al.** Incidence or early loss pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-94.
 31. **Evers JLH.** Female infertility. *Lancet* 2002;360:151-9.
 32. **Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S.** Investigation of the infertile couple: When is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod* 2004;19:1689-92.
 33. **Symons MJ, Moore DT.** Hazard rate ratio and prospective epidemiological studies. *J Clin Epidemiol* 2002;55:893-9.
 34. **Cox DR.** Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc Series B* 1972;34:187-220.
 35. **Wood JW, Holman DJ, Yashin AI, Peterson RJ, Weinstein M, Chang MC.** A multistate model of fecundability and sterility. *Demography* 1994;31:403-26.
 36. **Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J.** Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: A population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003;79:577-84.
 37. **Sheps MC.** On the time required for conception. *Pop Stud* 1964;18:85-97.
 38. **Collet D.** Modelling survival data in medical research. Londres: Chapman & Hall; 1996.
 39. **Joffe M.** Feasibility of studying subfertility using retrospective self reports. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:268-74.
 40. **Velema JP, Blettner M, Restrepo M, Muñoz N.** The evaluation of agreement by means of log-linear models: proxy interviews on reproductive history among floriculture workers in Colombia. *Epidemiology* 1991; 2:107-15.
 41. **Baird DD, Weinberg CR, Rowland AS.** Reporting errors in time-to-pregnancy data collected with a short

- questionnaire: Impact on power and estimation on fecundability ratios. *Am J Epidemiol* 1991;133:1282-90.
42. **Weinberg CR, Gladen BC.** The beta-geometric distribution applied to comparative fecundability studies. *Biometrics* 1986;42:547-60.
 43. **Maldonado G, Greenland S.** Estimating causal effects. *Int J Epidemiol* 2002;31:422-9.
 44. **Olsen J.** Design options and sources of bias in time-to-pregnancy studies. *Scand J Work Environ Health* 1999;25(suppl.1):5-7.
 45. **Gladen BC.** On the role of "habitual aborters" in the analysis of spontaneous abortion. *Stat Med* 1986; 5:557-64.
 46. **Watier L, Richardson S, Hemon D.** Accounting for pregnancy dependence in epidemiologic studies of reproductive failures. *Epidemiology* 1997;8:629-36.
 47. **Olsen J, Skov T.** Design options and methodological fallacies in the studies of reproductive failures. *Environ Health Perspect* 1993; 101(Suppl.12):145-52.
 48. **Olsen J.** Options in making use of pregnancy history in planning and analyzing studies or reproductive failure. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:171-4.
 49. **Joffe M, Villard L, Li Z, Plowman R, Vessey M.** A time to pregnancy questionnaire designed for long term recall: Validity in Oxford, England. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:314-9.
 50. **Weinberg CR, Hertz-Picciotto I, Baird DD, Wilcox AJ.** Efficiency and bias in studies of early pregnancy loss. *Epidemiology* 1992;3:17-22.
 51. **Juul S, Keiding N, Tvede M, on behalf of the European Infertility and Subfecundity Study Group.** Retrospectively sampled time-to-pregnancy data may make age-decreasing fecundity look increasing. *Epidemiology* 2000;11:717-9.
 52. **Schoenfeld D.** The asymptotic properties of nonparametric test for comparing survival distributions. *Biometrika* 1981;68:316-9.
 53. **Freedman LS.** Tables of the number of patients required in clinical trials using the log-rank test. *Stat Med* 1982; 1:121-9.
 54. **Ahnn S, Anderson SJ.** Sample size determination in complex clinical trials comparing more than two groups for survival endpoints. *Stat Med* 1998;17:2525-34.
 55. **Jiang Q, Snapinn S, Iglewicz B.** Calculation of sample size in survival trials: the impact of informative noncompliance. *Biometrics* 2004;60:800-6.
 56. **Bull K, Spiegelhalter DJ.** Survival analysis in observational studies. *Stat Med* 1997;16:1041-74.
 57. **Aitkin M, Anderson D, Francis B, Hinde J.** Statistical modelling in GLIM. Oxford Statistical Science Series 4. Oxford: Clarendon Press, 1990:312-5.
 58. **Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR.** Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad Saúde Pública* 2002;18:579-94.
 59. **Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ.** Sources of bias in studies of time to pregnancy. *Stat Med* 1994;13:671-81.
 60. **Zhou H, Weinberg CR.** Potential for bias in estimating human fecundability parameters: A comparison of statistical models. *Stat Med* 1999;18:411-22.
 61. **Willet JB, Singer JD.** From whether to when: New methods for studying student dropout and teacher attrition. *Rev Educ Res* 1991;61:407-50.
 62. **Weinberg CR, Baird DD, Rowland A.** Pitfalls inherent in retrospective time-to-event data: The example of time to pregnancy. *Stat Med* 1993;11:867-79.
 63. **Baird DD, Weinberg CR, Schwingl P, Wilcox AJ.** Selection bias associated with contraceptive practice in time-to-pregnancy studies. *Ann NY Acad Sci* 1994; 709:156-64.
 64. **Hassan MAM, Killick SR.** Is previous use of hormonal contraception associated with a detrimental effect on subsequent fecundity? *Hum Reprod* 2004;19:344-51.
 65. **Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD.** The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: Day specific estimates from a prospective study. *Br Med J* 2000; 321:1259-62.
 66. **Joffe M.** Time to pregnancy: A measure of reproductive function in either sex. *Occup Environ Med* 1997;54:289-95.
 67. **Jensen TK, Slama R, Ducot B, Suominen J, Cawood EH, Andersen AG, et al.** Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. *Human Reprod* 2001;16:2697-704.
 68. **Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA, Jongbloet PH.** Seasonal variation in the time to pregnancy: Avoiding bias by using the data of onset. *Epidemiology* 1996;7:156-60.
 69. **Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P.** Selection bias in determining the age dependence of waiting time to pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;152:565-72.
 70. **Joffe MM, Rosenbaum PR.** Invited commentary: Propensity scores. *Am J Epidemiol* 1999;150:327-33.
 71. **Tingen C, Stanford JB and Dunson DB.** Methodological and statistical approaches to studying human fertility and environmental exposure. *Environ Health Perspect* 2004;112:87-93.
 72. **Dinno A.** DTHAZ: Stata module to compute discrete-time hazard and survival probability estimates. Disponible en: <http://econpapers.repec.org>.

Anexo 1. Estimación con modelos semi-paramétricos análogos al modelo de peligros proporcionales de Cox para variables discretas con Stata ®.

Se requiere tener el programa Stata 8 e instalar los macros para `prsnperd` y `dthaz`, disponibles en <http://www.doyenne.com/stata/dthaz.html> (72); allí también se encuentran las ayudas necesarias, que se pueden resumir en:

1. Transformación de los datos a formato persona-periodo. El primer paso a seguir es transformar los datos a formato persona-periodo, lo cual se puede hacer con el comando:

```
. prsnperd id length censored, truncate(12)
```

Donde **id** es la variable que identifica a cada individuo; **length** es la variable que indica la

duración desde el inicio del estudio hasta la ocurrencia del evento, medido en periodos de tiempo discretos; **censored** es la variable que identifica el estado de censura de cada individuo (0= no censurado y 1= censurado), que podría ser cero para todos los individuos incluidos en el análisis de TPE, y la opción **truncate** que señala el tiempo máximo permitido en el análisis (en este caso generalmente 12), de manera que censura las observaciones con valores mayores. El resultado obtenido es la creación de una base de datos donde cada individuo tiene un número de nuevas variables igual al tiempo al evento seleccionado. Si se opta por censurar a los 12 meses, el resultado serán 12 variables con valores de 0 si el embarazo no ha ocurrido o 1 si ocurre en ese periodo.