Journal of Oral Research

www.joralres.com

REVISIÓN / REVIEW

Pedro Aravena¹

1.- Escuela de Odontología. Facultad de Medicina. Universidad Austral de Chile. Chile.

Investigación en odontología: Pregunta, búsqueda de información y diseños de estudio.

Research in dentistry: Question, search and studies design.

Resumen: El concepto de odontología basada en la evidencia (OBE) ha causado gran impacto e interés en la ciencia odontológica. Para su desarrollo es importante el uso de protocolos de investigación y diseños de estudios acorde al problema a investigar. El objetivo de esta revisión es presentar aspectos básicos para el inicio de una investigación cuantitativa en odontología. Se expresan los tópicos necesarios para transformar un problema de investigación a una pregunta con enfoque clínico. Luego, conceptos relevantes sobre la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos electrónicas disponibles en Internet. Asimismo, se presentan los diseños de investigación observacionales y experimentales, su clasificación y datos para su elección. Estos elementos configuran recomendaciones simples y claras para iniciar una investigación en odontología.

Palabras claves: pauta, diseño, observacional, experimental, metodología de investigación, odontología basada en la evidencia.

Aravena P. Investigación en odontología: Pregunta, búsqueda de información y diseños de estudio. J Oral Res 2012; 1(2): 98-104.

Recibido: 19/11/12 | Revisado: 13/11/12 | Aceptado: 10/12/12 | Online: 10/12/12

Contacto: Dr. Pedro Aravena. Rudloff 1640, Valdivia, Chile. Fono: 56-63-293751. Email: paravena@uach.cl

Introducción

La Odontología se caracteriza por ser una rama de la medicina que combina equitativamente ciencia y arte. Es una ciencia porque el entendimiento de sus fundamentos está basado en el proceso científico de la investigación, y arte porque se traza en la experiencia y observación personal¹. Por ello, muchos de los conceptos que se aplican en la enseñanza de la carrera están avalados en base a la experiencia y resolución de problemas. Sin embargo, la utilización de un enfoque basado en la mejor evidencia científica disponible respalda el plan de tratamiento y las recomendaciones terapéuticas, llegando a ser una herramienta fundamental del proceso de toma de decisiones incorporando la preferencia de los pacientes². Dicho concepto se define *"Odontología basada en evidencia (OBE)".*

La OBE fue expuesta por Richards y Lawrence en el año 19953 y desde ese entonces ha permitido contextualizar la enseñanza de la Odontología en el mundo. Chile no se encuentra ajeno a este fenómeno. Desde el año 1999 se han formado grupos de colaboración generando publicaciones en español^{1,4,5}, cursos y diplomados como el dictado por la primera unidad de OBE en el país perteneciente a la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Tras la instalación de este concepto, con el paso del tiempo fue posible distinguir el entusiasmo de reportar los resultados de terapias o nuevos modelos de tratamiento, generando focos de investigación a lo largo del país. Sin embargo, no siempre la calidad del reporte es idónea al diseño de estudio planteado. El resultado: artículos de baja calidad metodológica sin certeza de la fiabilidad en los resultados6.

Por ello, es perentorio contextualizar a los interesados en la investigación odontológica sobre algunos tópicos necesarios que permitan generar un problema de investigación, la sistematización de la búsqueda de la literatura científica y la presentación de diseños de investigación idóneas a cada especialidad.

El objetivo de esta revisión es presentar aspectos metodológicos básicos y los procesos atingentes en la generación de una investigación cuantitativa en Odontología.

Desarrollo.

1.- Pregunta de investigación: El primer paso de la OBE es la formulación de una pregunta clínica que permita plantear de forma clara, precisa y resumida la esencia de la investigación. Su estándar de presentación está basado en el formato PICO, descrito por Richardson et al y que contiene: paciente u objeto, una intervención, un elemento de comparación, además de la identificación de un resultado esperable (outcome) (Tabla 1). Este formato orientará al investigador en la búsqueda sistemática de la literatura y en la elección del diseño idóneo que responda dicha inquietud.

Contenido	Objetivo
Paciente (u objeto)	¿A quién se está interviniendo?
Intervención	¿Qué se está interviniendo?
Comparación	¿Con qué se está comparando?
Resultado (Outcome)	¿Cuál es el resultado esperado?

Tabla 1: Elementos clave que debe contener una pregunta de investigación⁷

Una muestra del esquema anteriormente mencionado se presentará a continuación: En un servicio de atención primaria, un dentista que trabaja en la atención de embarazadas fue consultado por la matrona responsable sobre cuál era el rol de la enfermedad periodontal (EP) en madres en la fecha de parto y el peso de los recién nacidos. Dicha escenario clínico motivó al dentista a plantear una pregunta: ¿Cómo afecta en pacientes embarazadas la presencia de EP en comparación a embarazadas sin EP sobre la fecha del parto y el peso de los recién nacidos?.

Al observar dicha pregunta es posible distinguir que se cumple con los tópicos expresados en una interrogante con enfoque clínico: Paciente (mujeres embarazadas), Intervención (presencia de EP), Comparación (ausencia de EP) y Resultado (fecha de parto y peso de recién nacido).

2.- Búsqueda de la información: Una vez formulada la pregunta, se debe buscar información idónea que pueda responder el problema a investigar. El objetivo principal de la búsqueda es saber qué es lo que se sabe sobre el problema a investigar, de modo tal de conocer la experiencia de otros investigadores respecto al tema. La manera más rápida de buscar esta literatura es mediante el uso de internet. La utilización de palabras claves descriptivas y asertivas en los buscadores abiertos y gratuitos de la red, como Google® o Yahoo® favorecerán la obtención de primeros hallazgos. Ahora bien, la información que entregan dichos buscadores no siempre llega a ser fidedigna ni válida. Se sugiere dirigir la búsqueda a documentos debidamente revisados por pares expertos en el área. Esto se logra mediante artículos de revistas científicas con comité editorial e, idealmente, indexada a una base de datos electrónica. En internet existen distintas herramientas de búsqueda que, de acuerdo al tema a investigar, permite el acceso gratuito a bases de datos electrónicas donde se encuentran los artículos en texto completo o, al menos, la referencia de la revista donde se encuentra publicada.

Uno de los buscadores más famosos en medicina es PubMed (www.pubmed.org), motor de búsqueda de la base de datos MEDLINE perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. En ella es posible encontrar referencias bibliográficas de los artículos publicados en 5,640 revistas, por lo que fue catalogada como la biblioteca biomédica más grande del mundo⁸. Otro buscador y base de datos es de la empresa Thomson-Reuters, llamada Web of KnowledgeTM (www.webofknowledge.com). Esta base de datos permite analizar los autores e instituciones más influyentes en el área a investigar mediante el análisis de las citas bibliográficas, entre otras herramientas⁹. Además, es referente en la cuantificación de la productividad científica de las universidades chilenas¹⁰.

Una base de datos relevante en el contexto de la investigación en Latinoamérica y el Caribe es SciELO (www.scielo.org). Esta base presenta las ediciones completas de las revistas, artículos en formato de texto completo y la organización de las bases de datos bibliográficas, entre otras herramientas¹¹. Esta fuente permite encontrar artículos atingentes a la población

local estudiada, siendo en algunos casos más representativa que otros artículos norteamericanos, europeos o asiáticos.

Tras la selección del motor de búsqueda se requiere tener palabras claves del problema a investigar y su traducción al idioma inglés.

Siguiendo el ejemplo de la EP y embarazadas, se transforma los componentes de la pregunta de investigación en palabras claves:

- Mujeres embarazadas: pregnant woman.
- EP: periodontal diseases, periodontitis.
- Bajo peso al nacer y parto prematuro: *low birth* weight; preterm birth.
 - Riesgo: risk.

Luego, se define una estrategia de búsqueda acorde a las herramientas entregadas en cada buscador. En este caso, usando PubMed mediante la siguiente estrategia:

"(pregnant woman) AND (periodontal diseases[Mesh] or periodontitis) AND (low birth weight) AND (premature or preterm birth) AND (risk)"

Usando filtros de búsqueda (solo revistas dentales, artículos publicados en los últimos cinco años) permite encontrar, con fecha 5 de diciembre de 2012, 18 hipervínculos electrónicos. El rol que tiene el investigador es leer los títulos y resúmenes que el buscador permite acceder y descargar en texto completo aquellos atingentes a su problema planteado.

Con ello, se afirma que la pregunta de la investigación y la búsqueda de la información son los puntos esenciales en la generación de una investigación en Odontología. Si la búsqueda de la información no entregase un artículo convincente a una realidad geográfica determinada o no presentase una metodología clara y reproducible, quizás sea motivo necesario para generar una investigación original.

3.- Diseño del estudio: Los diseños de estudio empleados en metodología cuantitativa están basados principalmente en la actitud que ha de tener el investigador sobre los pacientes u el objeto a investigar: si para responder el problema de investigación se requiere observar el comportamiento de los objetos de estudio ante un variable de interés se debe realizar un estudio de tipo observacional; en cambio, si se requiere aplicar sobre los sujetos una determinada intervención de

estudio y así comprobar su efecto en el transcurso de un determinado tiempo se debe realizar un diseño de estudio experimental.

- 3.1 Estudios observacionales: Los estudios observacionales son aquellos en el que el factor en estudio no está controlado por los investigadores, sino que éstos se limitan a observar, medir y analizar determinadas variables en los sujetos¹².
- 3.1.1 Estudios observacionales descriptivos. Son estudios que presentan un evento o suceso de interés clínico en un lugar y tiempo determinado sin necesidad de relacionar con alguna variable de interés o factor de riesgo asociado.
- a) Reporte o serie de casos: Informe cuidadoso y detallado de uno o grupo de casos (menores a 10) que presentan una enfermedad poco frecuente, que han sido sometidos a una terapia poco habitual o que respondieron de manera inusual a un tratamiento determinado. Representan la primera evidencia de identificación de una enfermedad nueva o efecto adverso de alguna exposición¹³.
- b) Prevalencia: Estudios que otorgan la proporción de personas en una población determinada que presentan una enfermedad o condición de interés entre el total de sujetos estudiados en ese mismo periodo o lugar y momento dado¹³. En este tipo de estudio es importante contar con un buen registro de datos, un número pequeño de no-respuestas y una correcta técnica de muestreo, ya que generalmente se trabaja con un grupo representativo de la población a la que le serán extrapolados los resultados observados¹².

Los estudios descriptivos demuestran el estado de uno o más variables en un momento determinando. Éstos pueden entregar información importante que permitirán generar una correlación entre dichas variables, pero serán incapaces de establecer una relación de causa-efecto¹⁴.

3.1.2 Estudios observacionales analíticos:

a) Estudios de corte transversal: Permite correlacionar, mediante parámetros estadísticos, la asociación de una o mas variables con un resultado esperado. En este tipo de estudio todas las mediciones se registran en una sola ocasión y no existen periodos de seguimiento. De esta manera, no se distinguirá si la exposición determinó el desarrollo del resultado de interés o si el resultado es el que afecta el grado de exposición¹³.

La desventaja de los estudios de corte transversal es que se puede mal interpretar asociaciones estadísticas que no presentan ninguna validez externa o clínica. Para ello, existen los diseños analíticos de tipo longitudinal, como los estudios de caso y controles y de cohorte.

- b) Caso y controles: Permite mediante la recopilación de datos ya generados (análisis retrospectivo), la comparación de sujetos que han desarrollado una enfermedad o evento de interés (casos) con individuos que no la presentan (controles). De esta forma, se determina si el factor en estudio es diferente en un grupo de sujetos que desarrolló un evento versus un grupo control que no la desarrolló¹⁵.
- c) Cohorte: "Cohorte" era el término romano que designaba a un grupo de soldados que avanzaban juntos¹⁶. Consisten en el seguimiento de uno o varios grupos de individuos sanos que presentan diferentes grados de exposición a un factor de riesgo en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio a lo largo del tiempo (análisis prospectivo). Su objetivo es asegurar que la aparición de un caso nuevo de una enfermedad o resultado de interés difiere entre un grupo de individuos expuestos y no expuestos a un determinado factor de riesgo¹⁷.

Si se traza una línea de tiempo, será posible descifrar la clasificación de los estudios observacionales de tipo transversal (corte transversal o de prevalencia) y longitudinal (prospectivos y retrospectivos). Ellos tienen relación a la presencia del evento de interés y la observación en el tiempo de los factores de riesgo asociados (Figura 1).

En el ejemplo anterior sobre el efecto de la EP en el parto

prematuro, la pregunta de investigación establece que el mejor diseño de estudio para responder la pregunta de investigación es el de tipo prospectivo o de cohorte: el dentista registró el índice de higiene e índice gingival de pacientes embarazadas y las observó durante el tiempo hasta el parto de los hijos. Luego, el profesional relacionó la existencia de un parto prematuro y el bajo

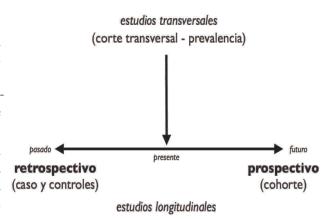


Figura 1: Tipo de estudios observacionales analíticos según el tiempo de observación de sus variables (adaptado de Manterola & Muñoz^{1,3}).

peso al nacer de los niños, tanto en embarazadas con y sin EP. De esta forma, se determinó la estrecha relación que existe entre la presencia de periodontitis en mujeres embarazadas y el riesgo significativo de tener un parto prematuro y una mayor incidencia de bajo peso al nacer¹⁸.

Si bien estos estudios analíticos establecen alguna relación entre distintas variables, no todos entregan la misma calidad de información, puesto que el investigador no controla completamente todas las variables que pueden alterar la interpretación y validez clínica de los resultados. Las ventajas y desventajas de los estudios longitudinales se observan en la Tabla 2.

Cohorte	Caso y control
Se inician con una población de riesgo definida.	La población de riesgo puede ser indefinida.
Los casos no son seleccionados, sino que se descubren por minucioso seguimiento.	Los casos son seleccionados por el investigador entre un grupo de pacientes disponibles.
Los controles, el grupo de comparación (los no casos) no se seleccionan, sino que evolucionan de forma natural	Los controles son seleccionados por el investigador para que se asemeje a los casos.
Se mide la exposición antes de la aparición de la enfermedad.	La exposición se obtiene después de la aparición de la enfermedad mediante su medición y reconstrucción estadística.
El riesgo o la incidencia de la enfermedad y el riesgo relativo (RR) se miden directamente.	El riesgo o incidencia de la enfermedad no puede medirse directamente, el riesgo relativo de exposición puede estimarse mediante la razón de probabilidades (OR).

Tabla 2: Comparación de los diseños de cohorte y casos y controles.¹⁹

3.2 Estudios experimentales: Este procedimiento permite al investigador controlar las condiciones del estudio (la selección de los grupos de tratamiento, la naturaleza de las intervenciones, el tratamiento durante el seguimiento y la medida de los resultados) a fin de establecer comparaciones sin sesgos. Se asume la

responsabilidad de aislar para el estudio la única contribución de un factor, manteniendo constante, tanto como sea posible, todos los demás determinantes del resultado¹⁹.

Existen distintos tipos de estudios experimentales: aquellos aplicados in vitro, en animales y en seres humanos; estos últimos, son llamados ensayos clínicos (EC).

Un EC consiste en la selección de una muestra de sujetos de una población de interés determinada mediante un cálculo de tamaño muestral. Dichos sujetos son distribuidos al azar en dos grupos: un grupo en el que se aplica la intervención, y el otro, donde no se aplica la intervención o algún elemento comparativo. Luego, será necesario observar en el transcurso del tiempo la tasa de sujetos que presentaron el evento del interés en ambos grupos para luego realizar los cálculos estadísticos necesarios y determinar el real efecto de la intervención en los resultados (Figura 2).



Figura 2: Esquema de diseño de un ensayo clínico²⁰

El modo como se distribuyen los sujetos en los grupos (con o sin aleatorización), además de la manera en cómo los investigadores conocen la intervención o miden los resultados (con o sin enmascaramiento) permitirá mejorar la calidad del reporte y controlar los posibles sesgos que generan discrepancia en los resultados observados y la realidad poblacional sobre la cual se aplica la terapia o intervención. Las mayores ventajas de estos estudios son las de minimizar posibilidades de sesgo y la fortaleza de las conclusiones sobre la inferencia causal²⁰.

3.3 Estudios integrativos: Este tipo de indagación corresponde a "estudios de estudios". dese analizan diversos diseños ante un problema de investigación en particular, recopilando la información generada por la

Criterio	Clasificación
Según el objetivo	Descriptivo Analítico
Según la manipulación de las variables	Observacional Experimental
Según el seguimiento de los sujetos de estudio	Estudio corte transversal Estudio Longitudinal
Según la dirección del análisis en los estudios de tipo analítico	Causa-efecto: Estudio de Cohorte Efecto-causa: Estudio de Casos y controles
Según el momento de inicio del estudio	Prospectivo Retrospectivo

Tabla 3: Tipos de estudios que se pueden presentar en una publicación científica¹⁴.

investigación clínica representados por estudios primarios referentes a un tema determinado (Revisión sistemática). Todos estos podrán ser valorados de forma matemática (metanálisis) para finalmente plasmar una(s) conclusión(es) y resumen del efecto de una intervención sanitaria²¹.

La realización de una revisión sistemática requiere de una estrategia de búsqueda de la información a

partir de bases de datos bibliográficas, una valoración apropiada de los estudios que serán incluidos en el ulterior análisis y finalmente, de una adecuada síntesis de la información que se logre generar.

En relación a los diseños expuestos, existen múltiples clasificaciones que podrían confundir al lector de un artículo. Lo importante es considerar el objetivo principal de la investigación (ver frecuencia de una enfermedad, asociación a alguna variable o efectividad de una terapia) y la actitud en la que se encuentra el investigador

(sólo observar o intervenir) (Tabla 3).

Discusión.

Este artículo ilustra los primeros aspectos para el desarrollo de una correcta investigación cuantitativa basado en los fundamentos de la práctica de la OBE. Su ejercicio requiere de la identificación de un problema clínico, la formulación de una pregunta factible de ser respondida, la búsqueda de la mejor evidencia disponible, su análisis crítico y la posterior aplicación de sus resultados¹. Asimismo, aspira a la generación de un propio estudio original basado en la postura del investigador ante las variables a estudiar. El correcto desempeño de cada paso requiere de un estudio adicional y colaborativo con quienes tienen más experiencia

en el rubro, quienes de seguro estarán dispuestos a colaborar en pos de la mejora de la calidad de la evidencia generada.

Es importante recalcar la necesidad de generar una buena pregunta de investigación y una búsqueda sistematizada y exhaustiva de la evidencia disponible, ya que las preguntas mal enfocadas conducen a decisiones poco claras acerca del método de investigación y la forma de presentar los resultados²², así como también denotará falencias en la búsqueda de la literatura y en el ulterior desarrollo del estudio, lo que abarca un gasto innecesario de recursos económicos y humanos.

Además de las bases de datos presentadas en el artículo, existen otras herramientas electrónicas orientadas a presentar reportes de estudio primarios (LILACS, EMBASE y The Cochrane Controlled Trials) o estudios secundarios (Biblioteca Cochrane Plus o The Cochrane Library-CDSR)²¹. El realizar una búsqueda exhaustiva de la literatura facilita al investigador a tener claridad en la metodología a usar, en los instrumentos y parámetros a evaluar, en el control de los sesgos y en la interpretación de los resultados.

Ahora bien, la elección de un artículo que responda íntegramente el problema a investigar depende fundamentalmente de su diseño. Sin embargo, será trascendental considerar que no todos los conocimientos provenientes de los artículos científicos publicados tienen el mismo impacto o valor sobre la toma de decisiones en materia de salud. Resulta necesario reparar en el hecho de que no todos los diseños tienen el mismo poder para formular una recomendación, y que un mismo diseño de investigación puede tener un nivel de evidencia y grado de recomendación diferente según el escenario clínico o ámbito de la práctica clínica que corresponda²³. Por ello, el análisis cuidadoso del reporte mediante pautas de evaluación de calidad metodológica y el análisis interino de su diseño serán trascendentales en el éxito de un proceso de estas características, ya

que será posible encontrar estudios que manifiesten un cierto diseño, pero que en su metodología no concuerda con lo expresado en un principio. Errores como éstos se observan en publicaciones con el título de "prevalencia" siendo que en su metodología se realiza una revisión de fichas clínicas o pesquisa de una condición de un centro de salud de referencia local sin un adecuado cálculo de tamaño ni técnica de muestreo. Con ello, simplemente se está obteniendo una frecuencia de un evento de interés en un grupo determinado de sujetos, mas no de la población en general, generándose importantes sesgos como la selección de la muestra y el de recuerdo o memoria.

Al ejecutar un diseño de investigación se deberá tener el control de todos los inconvenientes posibles que se puedan presentar a lo largo del tiempo. El compromiso adquirido, tanto con los pacientes como con los pares investigadores, no puede verse afectado por elementos que no hayan sido predefinidos al inicio de la ejecución del estudio. Otro aspecto de vital importancia corresponde al bioético, que no está incluido en esta revisión, pero debe ser siempre considerado en paralelo a la metodología de la investigación en desarrollo.

Con todo lo anterior, se estará aportando a la práctica clínica de la evidencia, destituyendo el paradigma de la medicina basada en la observación o la experiencia a un concepto basado en la mejor investigación clínico-epidemiológico posible y aplicable a todas las áreas de la medicina²⁴, hecho que siempre va requerir la combinación de conocimientos de investigación con la experiencia del profesional clínico²⁵.

Agradecimientos.

Agradezco a la Dra. Carolina Ulloa del Instituto de Odontoestomatología de la Universidad Austral de Chile y de la Unidad de OBE de la Universidad de Chile y al periodista Felipe Besoain por los aportes y comentarios otorgados a este documento.

Abstract: Evidence-based dentistry (EBD) concept has caused great impact and interest in the field of dentistry. For its development is important to use research protocols and study designs according to the research problem. The aim of this review is to present basic aspects for the start of a quantitative research in dentistry. It presents the topics necessary to transform a research problem to a question with clinical approach. Then, concepts about finding relevant scientific articles in the electronic databases available on the Internet. It also presents observational and experimental research designs, their classification and topics for your choice. These elements represents simple and clear recommendations for research in dentistry.

Keywords: guideline, design, observational, experimental, research methodology, evidence-based dentistry.

Referencias.

- 1.- Carrasco A, Brignardello R. Odontología Basada en Evidencia. Rev Dental Chile. 2008; 99(2): 32-37.
- 2.-Ismail AI, Bader JD. Evidence-based dentistry in clinical practice. J Am Dent Assoc. 2004;135(1): 78-83.
- 3.- Richards D, Lawrence A. Evidence based dentistry. Br Dent J. 1995; 179(7): 270.
- 4.- Uribe S. ¿Que es la Odontología Basada en la Evidencia? Rev Fac Odontol UV. 2000; 2(4): 281-287.
- 5.- Villanueva J, Cornejo M, Araya I, Carrasco A, Yanine N. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia. Rev Dental Chile. 2009; 100(3): 12-15.
- 6.- Pineda V, Manterola C, Vial M, Losada H. ¿Cuál es la calidad metodológica de los artículos referentes a terapia publicados en la Revista Chilena de Cirugía? Rev Chil Cir. 2005; 57: 500-507.
- 7.- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decision. AACP J Club 1995; 123: A12-A13. 8.- U.S National Library of Medicine. Revisado el 24 noviembre de 2012. Disponible http://www.nlm.nih.gov/about/index.html 9.- Thomson Reuters Web of KnowledgeTM. Revisado el 24 noviembre 2012. Disponible http://wokinfo.com/about/whatitis/ 10.- Consejo Nacional de Educación (CNED). Indices de Estadísticas y Bases de datos. Estadísticas de Investigación en

- Educación Superior. Revisado el 24 de noviembre de 2012. Disponible en: http://www.cned.cl/public/Secciones/S eccionIndicesEstadisticas/indices_estadisticas_investigacion_educacion_superior.a spx
- 11.- Scientific Electronic Library Online SciELO. Revisado el 24 de noviembre de 2 0 1 2 . Disponible en: http://www.scielo.org/php/level.php?lang=pt&component=56&item=112.- Argimón JM & Jimenez VJ. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Tercera edición: Editorial Elsevier España S.A.; 2004
- 13.- Manterola C, Muñoz S. Estrategias de Investigación. Diseños Observacionales. 1ª parte. Estudios descriptivos. Rev Chil Cir. 2001; 53(2): 229-233.
- 14.- Blanc SAL, Baruzzi AM. Clinical research methodology. En: Sigmar de Mello Rode, Katia Regina H. Cervantes Dias y Cristiane Miranda França: Organizers. Habdbook of scientific Methodology, a guide for the dental researcher Lar-Latin American Region Official publication of International Association for Dental Research. 1ra edición Sao Paulo 2009. Cap.6. p.59.
- 15.- Manterola C, Muñoz S. Estrategias de Investigación. Diseños Observacionales. 2ª parte. Estudios de casos y controles. Rev Chil Cir. 2001; 53(3): 310-320.
- 16.- Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. Diseño de investigaciones clínicas. 3ª Edición. Barcelona: Ed Wolters Kluwer. 2008.

- 17.- Manterola C, Muñoz S, Bustos L. Estrategias de investigación. Estudios Observacionales 3ª Parte. Estudios de cohortes. Rev Chil Cir. 2001; 53(4): 410-414.
- 18.- Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies. J Clin Periodontol. 2011; 38(9): 795-808.
- 19.- Fletcher R, Fletcher S. Epidemiología Clínica 4ta edición. Barcerlona, España. Editorial Lippincott Williams & Wifkins. 2007
- 20.- Manterola C, Muñoz S. Estrategias de Investigación. Diseños Experimentales. Ensayo clínico.. Rev Chil Cir. 2001; 53(5): 498-503.
- 21.- Manterola C. Revisión sistemática de la literatura. Síntesis de la evidencia. Rev Med Clin Condes. 2009; 20(6): 897–903. 22.- Richards D. Outcomes, what outcomes? Evid Based Dent. 2005; 6(1): 1.
- 23.- Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los "Niveles de Evidencia" en los diferentes escenarios clínicos. Rev Chil Cir. 2009; 61(6): 582-595.
- 24.- Manterola C. Medicina basada en la evidencia o Medicina basada en pruebas I. Generalidades acerca de su aplicación en la practica clínica cotidiana. Rev Med Clin Condes. 2009; 20(1): 125–130.
- 25.- Donoof B. Its Works in my hand. Evidence-Based Dentistry 2000; 1:2.