

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA

### Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

**Citación provisional** / Celis Becerra F, Zapata Bravo M, Caballero Alvarado JA. Diseños de estudios Ecológicos en Investigación en Salud. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 27 de noviembre de 2023 [citado 27 de noviembre de 2023];16(1) DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1959](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1959)

Recibido / 23/04/2023

Aceptado / 26/10/2023

Publicación en Línea / 27/11/2023

## Diseños de estudios Ecológicos en Investigación en Salud

### Ecological study designs in health research

Francis Celis Becerra<sup>1a</sup>, María Zapata Bravo<sup>1a</sup>, José Caballero-Alvarado<sup>1,2b</sup>

<sup>1</sup>Escuela de Posgrado, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía, Hospital Regional Docente de Trujillo, Trujillo, Perú

<sup>a</sup>Doctorando en Investigación Clínica y Traslacional

<sup>b</sup>Doctor en Investigación Clínica y Traslacional

Francis Celis Becerra : [francis\\_100\\_1@hotmail.com](mailto:francis_100_1@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-8679-7035>

María Zapata Bravo : [mazb\\_13@hotmail.com](mailto:mazb_13@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-0290-7725>

José Caballero-Alvarado : [jcaballeroalvarado@icloud.com](mailto:jcaballeroalvarado@icloud.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

#### Autor Corresponsal

Francis Baldemar Celis Becerra

Dirección: Urb. Primavera Avda. Teodoro Valcárcel 367

E-mail: [francis\\_100\\_1@hotmail.com](mailto:francis_100_1@hotmail.com)

**Fuentes Financiamiento:** Autofinanciada.

**Conflicto de Interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

#### Declaración de autoría:

F.C.B: conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final.

M.Z.B: conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, redactó el borrador inicial, revisó la versión final.

J.C.A: diseñó la metodología, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final.

## **RESUMEN**

Se realizó una revisión bibliográfica de los diseños ecológicos, abordando un panorama general de estos estudios. Se destaca su uso en la investigación de la salud poblacional y representa una herramienta valiosa para observar las asociaciones entre las exposiciones ambientales y la salud en diferentes áreas geográficas y a lo largo del tiempo. Sin embargo, estos diseños también tienen limitaciones y sesgos, incluida la falacia ecológica y la falta de consideración de factores de confusión. En resumen, los diseños ecológicos pueden proporcionar información importante, pero deben utilizarse con precaución y considerando sus limitaciones.

**Palabras clave (DeCS):** Estudios ecológicos, Estudios poblacionales, Falacia ecológica

## **ABSTRACT**

A literature review was conducted on ecological study designs, offering a comprehensive overview of these investigations. Their utility in population health research is emphasized, and they serve as a valuable tool for observing the associations between environmental exposures and health across various geographical areas and over time. However, these designs also come with inherent limitations and biases, including the ecological fallacy and the potential oversight of confounding factors. In conclusion, while ecological designs can provide significant insights, they should be used judiciously and with a keen awareness of their constraints.

**Keywords (MeSH):** Ecological studies, Population studies, Ecological fallacy.

## INTRODUCCIÓN

En investigación epidemiológica, la evaluación de la relación entre la exposición y un resultado es un aspecto clave para los investigadores. El diseño de estudio elegido es un factor determinante en cómo se lleva a cabo la investigación. A grandes rasgos, los diseños de estudio pueden ser clasificados como experimentales u observacionales, según el enfoque utilizado para evaluar la asociación entre la exposición y el resultado (1). Dentro de los estudios observacionales, la clasificación se puede hacer según la unidad de análisis en individual o poblacional. Los estudios individuales se pueden dividir en estudios transversales, de casos y controles, y de cohortes, mientras que los estudios poblacionales se refieren a los estudios ecológicos (2).

Los estudios ecológicos son una herramienta valiosa en la investigación de salud pública cuando no se dispone de datos a nivel individual o se requieren comparaciones a gran escala para estudiar el efecto de las exposiciones en una población (3). Este diseño de estudio se basa en la observación de grupos de individuos (unidades ecológicas) y el análisis estadístico de datos agrupados en lugar de individuales, por ejemplo, la edad, el sexo, el estado de enfermedad, etc.; se convierten en valores promedios o frecuencias calculadas a nivel de país o comunidad, en lugar de considerarse características individuales (4). La principal ventaja de este tipo de estudio es que permite analizar los efectos de factores de riesgo a nivel poblacional y es especialmente útil cuando se estudian enfermedades que tienen un bajo número de casos individuales.

Los estudios ecológicos son una herramienta útil para comparar datos agregados de prevalencia e incidencia de enfermedades en distintas zonas geográficas, evaluar tendencias temporales de la frecuencia de enfermedades, identificar factores que expliquen cambios en los indicadores de salud en poblaciones específicas, diferenciar las causas genéticas y ambientales en la variación geográfica de enfermedades y estudiar la relación entre exposición de una población y enfermedades o afecciones específicas..

A pesar de las numerosas ventajas de los diseños ecológicos, aún existe un vacío en la comprensión completa de sus implicaciones, limitaciones y metodologías. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo proporcionar una visión integral de los diseños de estudios ecológicos y su aplicación en la investigación de salud pública o poblacional. Al destacar la importancia de esta revisión, se busca cerrar las brechas de conocimiento y servir como una guía completa para los investigadores, asegurando la aplicación juiciosa y precisa de estos diseños

## METODOLOGÍA

Para la revisión bibliográfica, se llevaron a cabo búsquedas de artículos metodológicos relacionados con estudios ecológicos. Así mismo, se identificaron artículos que aplicaron esta metodología en sus investigaciones, con el fin de utilizarlos como ejemplos. Estas fuentes contribuyeron a la estructuración de los distintos componentes de la revisión y a los ejemplos que se describen adelante.

## DESARROLLO

### Definición de los estudios ecológicos

Los estudios ecológicos son investigaciones epidemiológicas que evalúan la frecuencia global de la enfermedad en una serie de poblaciones y buscan una correlación con la exposición media en las poblaciones. Estos estudios son únicos en el sentido de que el análisis no se basa en datos sobre individuos. En su lugar, los puntos de datos son los niveles medios de exposición y la frecuencia global de la enfermedad en una serie de poblaciones. Por tanto, la unidad de observación no es una persona, sino toda una población o grupo (5). En concreto, las variables ecológicas son propiedades de grupos, organizaciones o lugares, mientras que las variables a nivel individual son propiedades de cada persona. Por lo general, los investigadores en salud pública y ambiental utilizan diseños de estudios ecológicos para explorar posibles asociaciones causales entre una o más exposiciones y un resultado de salud específico cuando los diseños de estudios alternativos (por ejemplo, casos y controles, cohortes, ensayos controlados aleatorios) no son posibles o pertinentes. Por ejemplo, un estudio ecológico es el diseño de investigación más apropiado si estuviéramos interesados en investigar alguna intervención de salud pública sobre la pobreza, la educación, la vivienda y el acceso a la atención médica, o las tasas de mortalidad asociadas a enfermedades infecciosas y no infecciosas, como la diabetes, la obesidad, el cáncer, la tuberculosis y el VIH/SIDA; evaluación de la efectividad de las políticas de salud pública, como los programas de vacunación, las campañas de concientización y las regulaciones sobre alimentos y productos químicos, entre otros tantos.

### Ventajas y desventajas

En relación a las ventajas, en general, los estudios ecológicos son fáciles de realizar, ya que los datos suelen estar ya recogidos en estadísticas de instituciones públicas o registros de libre acceso, como las encuestas nacionales, aquí en el Perú tenemos por ejemplo a las bases de datos abiertas que tiene el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Aunque las encuestas nacionales en Perú se realizan a nivel individual en cada región, es posible convertirlas en estudios ecológicos. Para ello, primero se deben agrupar los datos de las encuestas por regiones, calculando proporciones o medias de una variable específica para cada una de ellas. Luego, con las medidas de resumen obtenidas para cada región (como medias, proporciones o tasas), es posible comparar estos indicadores entre diferentes regiones. Por ejemplo, para analizar la relación entre el nivel educativo y la prevalencia de una enfermedad, se podría considerar la proporción de personas con educación superior en cada región y compararla con la tasa de prevalencia de la enfermedad en la misma región. Por otro lado, no hay conflictos bioéticos como los que se relacionan al estudio directo en humanos, así mismo, tienen bajos costos económicos. Además, facilitan el estudio de grandes poblaciones (6). Dado que son datos públicos en la investigación, no hay problemas con la confidencialidad de los datos, es decir no hay conflictos éticos. Los estudios ecológicos también nos permiten observar el conjunto del país, lo que proporciona pruebas potencialmente más generalizables que los estudios que tienen en cuenta a los individuos. Otro punto fuerte de los estudios ecológicos es que, cuando se dispone de datos, la exploración de posibles tendencias a lo largo del tiempo puede considerarse con relativa facilidad (7).

Con respecto a las desventajas, la principal desventaja asociada a la inferencia a partir de estudios ecológicos está relacionada con la reducción de información que puede producirse en el proceso de agregación de datos, que no permite identificar asociaciones a nivel individual. Como los datos se analizan de forma agregada, la relación entre exposición y resultado no puede determinarse empíricamente a nivel individual, por lo que inferir sobre mecanismos causales a nivel individual a partir de estadísticas agregadas del grupo al que pertenece un individuo es un error conocido como falacia ecológica, sesgo ecológico o falacia de división (6,8).

### **Falacia ecológica**

La falacia ecológica es un error lógico común que se comete al inferir conclusiones sobre los individuos basándose en los promedios de un grupo o población. Es decir, se trata de una suposición errónea al asumir que una relación observada a nivel grupal se aplica a cada individuo dentro de ese grupo. Este error se relaciona con la comprobación de hipótesis etiológicas mediante análisis ecológicos y surge cuando se hace una "suposición equivocada de que una asociación estadística observada entre dos variables a nivel de grupo es igual a la asociación entre las mismas variables a nivel individual" (9).

Por ejemplo, si un estudio encuentra una correlación entre la tasa de enfermedad cardíaca y el consumo de carne en una población, no se puede inferir que todos los individuos que consumen carne tienen un mayor riesgo de enfermedad cardíaca. La correlación se observa a nivel poblacional, pero no necesariamente se aplica a cada individuo dentro de esa población.

Otro ejemplo, es el reportado por Chen Y et al (10), quienes llevaron a cabo un estudio ecológico en EE.UU. para analizar la relación entre la cobertura de la vacuna antigripal y las tasas de incidencia y mortalidad de la COVID-19. Los resultados sugirieron que una cobertura vacunal superior al 40% podría ofrecer protección contra la pandemia. No obstante, este tipo de investigación presenta el riesgo de la falacia ecológica: las correlaciones observadas a nivel poblacional no siempre se aplican al nivel individual. Hay factores adicionales, como disparidades raciales en la vacunación y comportamientos de prevención, que pueden influir en los resultados.

La falacia ecológica es importante en la investigación y el análisis de datos en ecología y salud pública, ya que puede llevar a conclusiones erróneas y políticas públicas inadecuadas. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que los resultados observados a nivel poblacional no siempre se aplican a cada individuo en esa población y que se necesitan más investigaciones para comprender completamente las relaciones entre las variables en cuestión (11).

En resumen, la falacia ecológica es un error en el razonamiento que implica inferir conclusiones sobre individuos basándose en promedios de grupos y poblaciones, y es importante tener en cuenta al realizar análisis ecológicos y al hacer suposiciones sobre relaciones entre variables a nivel individual.

**Clasificación de los diseños de estudios ecológicos:**

La clasificación de los diseños de estudios ecológicos ha sido objeto de debate en la literatura científica. Algunos autores han propuesto una clasificación en tres tipos principales de diseños de estudios ecológicos: estudios ecológicos transversales, estudios ecológicos de tendencias temporales y estudios ecológicos exclusivamente descriptivos (12,13).

**Los estudios ecológicos transversales** comparan exposiciones y resultados agregados durante el mismo periodo de tiempo. Por ejemplo, se puede comparar la tasa de mortalidad por cardiopatía coronaria en distintos países en función al consumo de alcohol per cápita.

**Los estudios ecológicos de tendencia temporal** comparan las variaciones en las exposiciones agregadas y los resultados a lo largo del tiempo dentro de la misma comunidad. Muchas enfermedades muestran notables fluctuaciones en su incidencia a lo largo del tiempo, las epidemias de trastornos crónicos como el cáncer de pulmón y las cardiopatías coronarias evolucionan a lo largo de décadas. Si las tendencias temporales o seculares en la incidencia de una enfermedad se correlacionan con cambios en el entorno o el modo de vida de una comunidad, entonces las tendencias pueden proporcionar pistas importantes sobre la etiología. Por ejemplo, en el Reino Unido, el incremento de la incidencia del melanoma se ha relacionado con una mayor exposición a la luz solar (14).

**Los estudios ecológicos exclusivamente descriptivos** investigan las diferencias de enfermedades o factores de riesgo entre comunidades al mismo tiempo o dentro de la misma comunidad a lo largo del tiempo. Este tipo de diseño de estudio se utiliza para investigar cuestiones como las diferencias en la mortalidad por cáncer de pulmón entre las ciudades de una región o la tendencia secular de la mortalidad por cáncer de pulmón entre un periodo de tiempo para toda una región.

Por otro lado, otros autores proponen clasificar los estudios ecológicos en tres tipos adicionales: geográficos, longitudinales y de migración (15):

**Los estudios geográficos** comparan la salud de la población en diferentes zonas geográficas y pueden medir y evaluar las exposiciones de las distintas zonas geográficas, así como otras posibles variables de confusión, como información demográfica y socioeconómica.

**Los estudios longitudinales** realizan un seguimiento de una población para evaluar los cambios de la enfermedad a lo largo del tiempo, y suelen incluir factores de confusión en el análisis.

**Los estudios de migración** recopilan y analizan datos de poblaciones migrantes con el objetivo de identificar patrones y entender las causas de las variaciones en la salud de la población. Estos estudios se centran en el tipo de población en lugar del tiempo o lugar de migración. Estudiar a las poblaciones migrantes es útil para diferenciar las causas ambientales de las genéticas en la variación geográfica de las enfermedades, y también para identificar la edad en que las causas ambientales afectan a la salud.

Por ejemplo, los emigrantes japoneses han sido objeto de estudio en relación al cáncer de estómago. Se sabe que en Japón las tasas de cáncer de estómago son altas, pero se ha observado que la segunda generación de emigrantes japoneses en EE. UU. presenta tasas significativamente más bajas, lo que indica que la alta incidencia de la enfermedad en Japón se debe a factores ambientales (14). Los estudios sobre emigrantes han sido muy importantes para mejorar nuestra comprensión de diversas enfermedades.

Es importante tener en cuenta que la elección del diseño adecuado dependerá de los objetivos específicos de la investigación y de las preguntas que se quieran responder.

### **Análisis estadísticos en estudios ecológicos**

Los estudios ecológicos pueden utilizar una amplia gama de análisis estadísticos, dependiendo de la pregunta de investigación y del diseño del estudio. A continuación, se indican algunos análisis estadísticos habituales en los estudios ecológicos (16,17):

- **Estadísticas descriptivas:** Se utilizan para resumir y describir la distribución de los datos, como medias, medianas y desviaciones estándar.
- **Análisis de correlación:** Se utiliza para evaluar la fuerza y la dirección de la relación entre dos variables, como la correlación entre la riqueza de especies y las variables medioambientales.
- **Análisis de regresión:** Se utiliza para modelizar la relación entre una o más variables predictoras y una variable de respuesta, como la modelización de la relación entre las tasas de cáncer de estómago y tasas de infección de *helicobacter pylori*.

Otros análisis estadísticos que se pueden realizar en este tipo de estudios son los análisis multivariados, el análisis espacial (se utilizan para analizar la distribución espacial de variables ecológicas, como el análisis de autocorrelación espacial, la geoestadística y el análisis de regresión espacial), análisis de series temporales, entre otros.

Estos son sólo algunos ejemplos de los muchos análisis estadísticos que pueden utilizarse en los estudios ecológicos. La elección del análisis estadístico dependerá de la pregunta de investigación, el diseño del estudio y la naturaleza de los datos.

### **Medidas de asociación**

La medida de asociación en estos estudios es un coeficiente de correlación (de ahí el nombre de "estudios correlacionales") que indica el grado de asociación lineal entre dos variables conceptuadas como exposición y resultado. Las variables asociadas a la variable resultado, las variables de confusión, así como la construcción de modelos predictivos para la variable de respuesta pueden realizarse y estudiarse a través de métodos de regresión estadística multivariada.

### **Cálculo del tamaño de la muestra para estudios ecológicos**

Calcular el tamaño de la muestra para estudios ecológicos puede ser un reto debido a la naturaleza compleja de estos estudios, en los que los datos se recogen a nivel de población

y no a nivel individual. Sin embargo, pueden utilizarse algunos métodos estadísticos utilizados en los estudios observacionales para calcular el tamaño de la muestra necesario para los estudios ecológicos (18,19).

La fórmula estadística para calcular el tamaño de la muestra en los estudios ecológicos depende de la pregunta de investigación específica, el diseño del estudio y el método estadístico utilizado. A continuación, se presentan dos ejemplos de fórmulas estadísticas que pueden utilizarse para calcular el tamaño de muestra necesario para los estudios ecológicos:

**Fórmula de análisis de potencia:** El tamaño de la muestra necesario para una potencia y un nivel de significación dados puede estimarse mediante la siguiente fórmula:

$$n = [(Z\alpha/2 + Z\beta) / ES]^2$$

donde n es el tamaño de muestra necesario,  $Z\alpha/2$  es el valor crítico de la distribución normal estándar para el nivel de significación elegido (por ejemplo, 1,96 para  $\alpha = 0,05$ ),  $Z\beta$  es el valor crítico de la distribución normal estándar para el nivel de potencia elegido (por ejemplo, 0,84 para potencia = 0,8) y ES es el tamaño del efecto de interés.

**Fórmula basada en la precisión:** El tamaño de la muestra necesario para alcanzar un nivel deseado de precisión en la estimación de un parámetro poblacional puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$n = (Z\alpha/2 / E)^2 * p * (1-p)$$

donde n es el tamaño de muestra necesario,  $Z\alpha/2$  es el valor crítico de la distribución normal estándar para el nivel de significación elegido, E es el margen de error deseado (es decir, el nivel de precisión), p es la prevalencia o proporción estimada de la variable de resultado de interés.

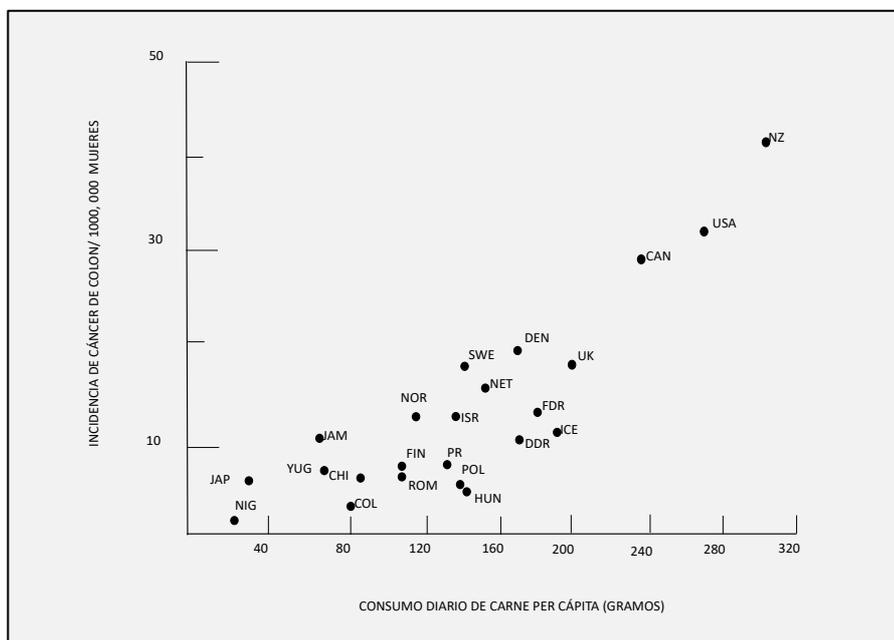
Tenga en cuenta que estas fórmulas son sólo ejemplos y pueden tener que adaptarse a la pregunta de investigación específica y al diseño del estudio. Además, las fórmulas asumen ciertos supuestos estadísticos, como la distribución normal y la independencia de las observaciones, que no siempre se cumplen en los estudios ecológicos. Por lo tanto, es importante consultar con un estadístico o utilizar software estadístico especializado para realizar los cálculos del tamaño de la muestra en estudios ecológicos.

### **Aplicaciones en la investigación en salud:**

#### **¿Cómo se han utilizado los estudios ecológicos para investigar la relación entre factores ambientales y la salud de la población?**

En 1975, Armstrong B et al (20), publicaron un estudio ecológico en Inglaterra que correlacionaba el consumo de carne per cápita con la incidencia de cáncer en hombres y mujeres. Para ello, utilizaron datos de 23 países y encontraron que, en general, la carne presentaba la mayor correlación con muchos cánceres comunes en los países occidentales desarrollados. Este tipo de estudios ha sido clave para entender cómo la dieta afecta el riesgo de enfermedad. La figura 1 muestra cómo las mujeres de países con alto consumo de carne presentaban altas tasas de cáncer de colon, mientras que las habitantes de países

como Italia o China, donde la gente prefiere otros alimentos como pastas o arroz, tenían tasas de cáncer más bajas.



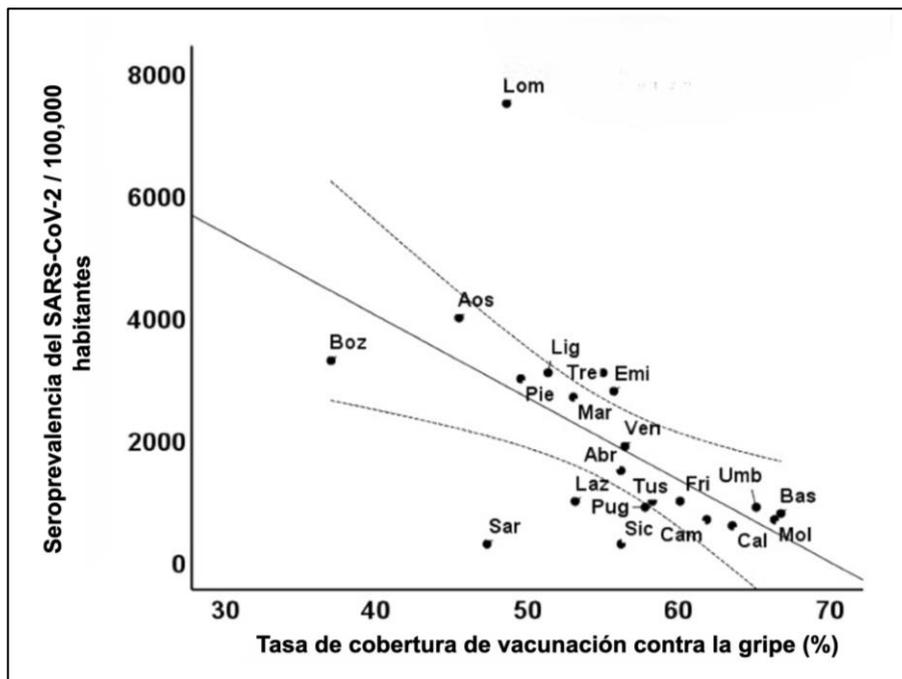
**Figura 1.** Correlación entre la incidencia de cáncer de colon en mujeres y el consumo diario de carne por taza en 23 países. Tomado del artículo de Armstrong B et al.

### **Evaluar el impacto de intervenciones de salud pública.**

En 2020, Amato M et al (21), en Italia realizaron un estudio ecológico para investigar si la vacunación contra la influenza podría tener un efecto en la propagación del COVID-19. Específicamente, evaluaron si las diferentes tasas de cobertura de vacunación en personas mayores de 65 años en cada región italiana estaban asociadas con diferentes niveles de propagación del COVID-19. Para ello, utilizaron datos agregados de las 19 regiones y las dos Provincias Autónomas de Italia obtenidos de sitios web oficiales.

Los resultados de este estudio ecológico mostraron una asociación inversa entre la tasa de cobertura de vacunación contra la influenza y la seroprevalencia de SARS-CoV-2, así como con la prevalencia de pacientes hospitalizados, ingresados en unidades de cuidados intensivos y el número de muertes atribuibles al COVID-19. Esto sugiere que la vacunación contra la influenza podría ser beneficiosa para mitigar los brotes de COVID-19.

Para ilustrar estos hallazgos, se incluyó una figura (Figura 2) en el estudio. En general, los resultados proporcionan una perspectiva importante sobre el papel que la vacunación contra la influenza podría desempeñar en la prevención de futuras epidemias de COVID-19.



**Figura 2.** Correlación inversa entre el alcance de la tasa de cobertura de vacunación contra la influenza y la seroprevalencia de SARS-CoV-2 en 21 regiones de Italia. Tomado del artículo de Amato M et al.

### Conclusiones:

Después de revisar los diseños ecológicos, podemos concluir que son una herramienta útil para el estudio de la salud poblacional y los factores ambientales que pueden influir en ella. Los diseños ecológicos nos permiten observar las asociaciones entre las exposiciones y los resultados a nivel de la población, lo que puede ser particularmente útil para identificar patrones y tendencias a lo largo del tiempo y en diferentes áreas geográficas.

Sin embargo, también es importante tener en cuenta que los diseños ecológicos tienen limitaciones y sesgos que deben ser considerados. El sesgo ecológico es una limitación importante, ya que las asociaciones observadas a nivel de la población pueden no ser aplicables a nivel individual. También es posible que existan factores de confusión que no se tengan en cuenta en el análisis y que puedan afectar los resultados.

A pesar de estas limitaciones, los diseños ecológicos siguen siendo una herramienta valiosa para el estudio de la salud poblacional y pueden ser especialmente útiles cuando se combinan con otros tipos de estudios, como los estudios de cohorte o los ensayos clínicos.

En resumen, los diseños ecológicos pueden proporcionar información importante sobre las asociaciones entre las exposiciones ambientales y la salud poblacional, pero deben utilizarse con precaución y considerando sus limitaciones y sesgos. En última instancia, la combinación de varios tipos de estudios es necesaria para comprender completamente la complejidad de los factores que afectan la salud poblacional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colditz GA. Overview of the epidemiology methods and applications: strengths and limitations of observational study designs. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;50 Suppl 1(s1):10-2. DOI: 10.1080/10408398.2010.526838
2. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Medica*. 2014;24(2):199-210. DOI: 10.11613/BM.2014.022
3. Munnangi S, Boktor SW. *Epidemiology Of Study Design*. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 18 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470342/>
4. Cataldo R, Arancibia M, Stojanova J, Papuzinski C. General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: Observational studies with cross-sectional and ecological designs. *Medwave*. 2019;19(8):e7698. DOI: 10.5867/medwave.2019.08.7698
5. *Ecological Studies (Correlational Studies)* [Internet]. [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: [https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH717-QuantCore/PH717-Module1B-DescriptiveStudies\\_and\\_Statistics/PH717-Module1B-DescriptiveStudies\\_and\\_Statistics6.html](https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH717-QuantCore/PH717-Module1B-DescriptiveStudies_and_Statistics/PH717-Module1B-DescriptiveStudies_and_Statistics6.html)
6. Sedgwick P. Ecological studies: advantages and disadvantages. *BMJ*. 2014;348:g2979. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2979>
7. Saunders C, Abel G. Ecological studies: use with caution. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2014;64(619):65-6. DOI: 10.3399/bjgp14X676979
8. Wills TA, Soneji SS. Individual-Level and Ecological Studies. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2018;62(5):507-8. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2018.03.002
9. Neumark Y. What can ecological studies tell us about death? *Isr J Health Policy Res*. 2017;6(1):52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13584-017-0176-x>
10. Chen YC, Chow-In Ko P, Lee WC, Lien WC. Ecological fallacy in COVID-19 epidemiological inference: Influenza vaccination rate as an example. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2021;120(8):1655-6. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.03.011
11. Loney T, Nagelkerke NJ. The individualistic fallacy, ecological studies and instrumental variables: a causal interpretation. *Emerg Themes Epidemiol*. 2014;11:18. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-7622-11-18>
12. Grant WB. The role of geographical ecological studies in identifying diseases linked to UVB exposure and/or vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2016;8(1):e1137400. DOI: 10.1080/19381980.2015.1137400
13. UNC Gillings School of Global Public Health [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. ERIC Notebook. Disponible en: <https://sph.unc.edu/epid/eric/>
14. The BMJ | The BMJ: leading general medical journal. Research. Education. Comment [Internet]. 2020 [citado 5 de abril de 2023]. Chapter 6. Ecological studies. The BMJ. Disponible en: <https://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/epidemiology-uninitiated/6-ecological-studies>
15. Levin KA. Study Design VI - Ecological Studies. *Evid Based Dent*. 2006;7(4):108-108. DOI: 10.1038/sj.ebd.6400454
16. Wakefield J. A critique of statistical aspects of ecological studies in spatial epidemiology. *Environ Ecol Stat*. 2004;11(1):31-54. DOI: <https://doi.org/10.1023/B:EEST.0000011363.12720.38>
17. Aschengrau A, Seage GR. *Essentials of epidemiology in public health*. Fourth edition. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning; 2020. 528 p.
18. Schmidt SAJ, Lo S, Hollestein LM. Research Techniques Made Simple: Sample Size Estimation and Power Calculation. *J Invest Dermatol*. 2018;138(8):1678-82. DOI:

- 10.1016/j.jid.2018.06.165
19. Sharma S, Mudgal S, Thakur K, Gaur R. How to calculate sample size for observational and experiential nursing research studies? *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2019;(0):1. DOI: 10.5455/njppp.2020.10.0930717102019
  20. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer.* 1975;15(4):617-31. DOI: 10.1002/ijc.2910150411
  21. Amato M, Werba JP, Frigerio B, Coggi D, Sansaro D, Ravani A, et al. Relationship between Influenza Vaccination Coverage Rate and COVID-19 Outbreak: An Italian Ecological Study. *Vaccines.* 2020;8(3):535. DOI: 10.3390/vaccines8030535

