

# **Estadística básica para No estadísticos**

# OBJETIVOS

1. Identificar las pruebas que se han realizado en un estudio
2. Conocer qué es lo que realizan las pruebas utilizadas
3. Conocer las circunstancias en las que dichas pruebas son válidas
4. Conocer las circunstancias en las que dichas pruebas son inválidas o inadecuadas
5. Comprender las conclusiones derivadas de procedimientos estadísticos que se encuentran en artículos médicos, reconociendo sus fortalezas y debilidades

# CONTENIDOS

1. Definición de la Población/Escena
1. Cálculo de las Probabilidades
2. Medidas de Asociación – Efectos de la intervención
3. Medidas de Correlación – Regresión - Causalidad

# **CONTENIDOS**

## **Técnicas Estadísticas comúnmente utilizadas en estudios**

- Test de Hipótesis**
- Intervalos de Confianza**
- Regresión y Correlación**
- Medidas de Asociación**
- Análisis de sobrevivida**

# CONTENIDOS

¿Por qué utilizamos métodos estadísticos?

## Razonamiento Deductivo

Cuando realizamos un estudio sobre un nuevo tratamiento asumimos que esta intervención tiene un efecto real que un solo experimento (nuestro estudio) podrá únicamente estimar.

**Utilizamos métodos estadísticos  
para estimar y comprender el  
efecto real de una intervención a  
partir de los resultados de  
UN EXPERIMENTO**

**Nunca podremos tener acceso a la realidad y a la verdad absoluta. Solo podremos estimarla con el análisis de los datos que obtuvimos de nuestro estudio.**

**Como toda estimación tiene un margen de error, los métodos estadísticos nos ayudan a estimar cual es el margen de error de nuestra observación y dentro de que rango de valores se encuentra la verdad.**

# CONTENIDOS

Nos dedicaremos en esta clase a explorar estudios en los que se realiza algún tipo de experimento: comparación de una intervención en dos grupos seleccionados

# CONTENIDOS

**SIEMPRE** comience por la lectura de la sección "Materiales y Métodos". Aquí se definirán: la población, la intervención, los controles, los resultados.

Si los autores de un artículo no presentan materiales y métodos o los mismos no son claros, no son comprensibles o utilizan técnicas estadísticas poco habituales:

**DUDE!**

En esta sección se deben describir todos los detalles a considerar para que cualquier persona pueda replicar el estudio en cualquier parte del mundo.



# 1. Definiendo la Población

¿Han establecido los autores las características basales de los grupos de comparación?

- Habitualmente se presentan en una TABLA que suele ser la número 1
- Afectan la interpretación de los resultados
- Debemos confirmar que los grupos son similares o admiten comparación (por ejemplo en edad, distribución de sexo, comorbilidades, etc)
- En ocasiones el azar genera diferencias relevantes entre un grupo y otro
- Si hay diferencias, pueden realizarse ajustes (que deben SIEMPRE estar aclarados...)

# 1. Definiendo la Escena

¿Qué tipo de pruebas estadísticas se utilizaron para analizar los datos?

Se obtuvieron datos medidos por una variable cuantitativa continua con una distribución de tipo "Normal" o de tipo curva de Gauss

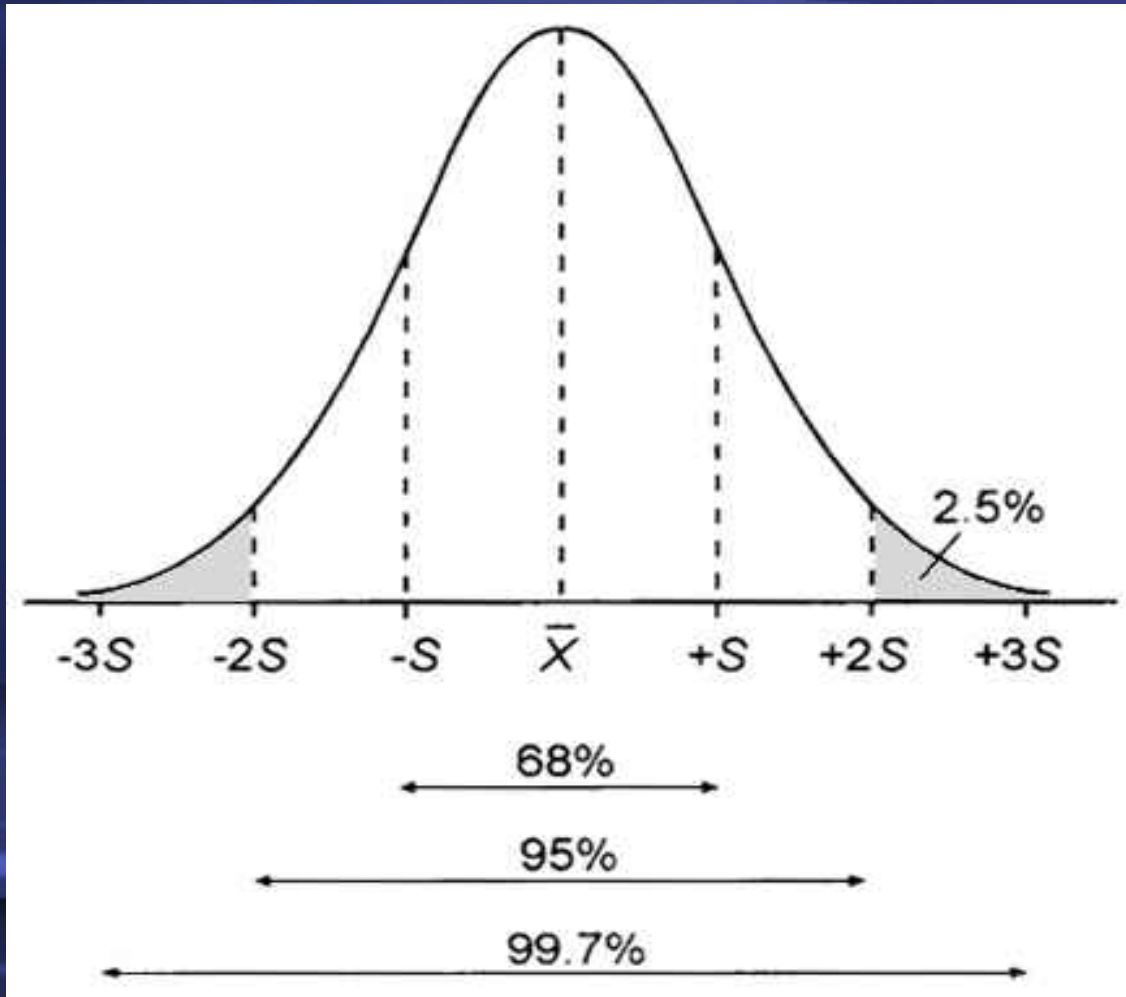
(Ej. Edad, presión arterial, VEF1, glucemia, Hb glicosilada)

## Utilizar pruebas Paramétricas

- Suponen una distribución de probabilidad "normal"
- Son en general más poderosas
- La significación estadística suele ser más fácil de demostrar
- Ejemplos: test "t" de Student para significación estadística de muestras apareadas y no apareadas, análisis de varianza, coeficiente de correlación r de Pearson, regresión por métodos de los cuadrados

# 1. Definiendo la Escena

## Distribución "Normal"



# 1. Definiendo la Escena

¿Qué tipo de pruebas estadísticas se utilizaron para analizar los datos?

Se obtuvieron datos que no presuponen ninguna distribución de probabilidad teórica (distribución libre o que no puede establecerse a priori)

(Ej. Datos dicotómicos (si/no), ocurrencia de un evento)

## Utilizar pruebas NO Paramétricas

- No puede suponerse una distribución a priori
- Son en general menos poderosas
- Examinan el orden por rango, ignorando las diferencias absolutas entre esos valores
- La significación estadística suele ser más difícil de demostrar
- Ejemplos: prueba U de Mann-Whitney, prueba de Wilcoxon para valores apareados, prueba de Chi-Cuadrado, Coeficiente de correlación de rangos "rho" de Spearman

# 1. Definiendo la Escena

¿Qué tipo de pruebas estadísticas se utilizaron para analizar los datos?

En muchas ocasiones la transformación de datos para lograr obtener una distribución Normal es posible a través de técnicas estadísticas. Este procedimiento es válido y debe estar aclarado previamente.

**NO ES VÁLIDO** en cambio utilizar pruebas paramétricas para analizar datos que no tienen distribución normal

# 1. Definiendo la Escena

¿Se analizaron los datos siguiendo el protocolo original?

En ocasiones usted leerá que el equipo de investigadores presenta un "análisis retrospectivo de subgrupos" dentro de un estudio que originalmente fue diseñado en forma prospectiva para buscar una diferencia en una intervención determinada

## DIFICULTAD:

Si usted busca el suficiente tiempo, encontrará una población específica restringida (por ejemplo los varones entre 35 y 55 años de etnia afroamericana) que parecerán beneficiarse de la intervención.

Sepa que: cuantas más veces realiza esa búsqueda aumenta la probabilidad de encontrar un grupo debido al azar y NO a un real beneficio.

## 2. El cálculo de las Probabilidades

¿Se calcularon e interpretaron los valores p?

**Paradigma "tradicional" de la inferencia estadística:  
Test de Hipótesis.**

**Típicamente se comienza con la Hipótesis Nula:  
"No existe diferencia en los resultados de los  
tratamientos comparados" o "La diferencia real entre  
los tratamientos evaluados es cero"**

Los investigadores se plantean primero la hipótesis nula con los resultados obtenidos. La lógica es la siguiente:

Aún siendo la diferencia real entre dos tratamientos o intervenciones igual a cero, raramente los resultados obtenidos en los grupos estudiados serán idénticos.

Los métodos estadísticos nos ayudarán a decir si esas diferencias encontradas en el estudio muestran una real diferencia entre los tratamientos o son resultado del azar.

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### El papel del Azar

El azar es responsable de la siguiente situación:  
Por más que yo sé que una moneda tiene una probabilidad de 50% de caer en cada uno de los lados, raramente si yo realizo series de 10 caerán 5 y 5 de cada lado (probablemente obtendré 7 caras y 3 secas, 6 caras y 4 secas o viceversa).

En los estudios de investigación sucede lo mismo.  
La distribución de los pacientes y de los resultados puede tener diferencias que se deben al azar, no a la intervención.  
El test de hipótesis inicial (nula) parte de la NO-diferencia e intenta demostrar lo contrario.



## 2. El cálculo de las Probabilidades

¿Se han calculado e interpretado los “valores p” correctamente?

### Valor p:

Probabilidad de que cualquier resultado en particular pueda ser producto del azar (y no de una diferencia real atribuible a una intervención).

Podemos aplicar el valor p a distintas situaciones o a distintos resultados para intentar determinar cuando ha participado el azar (por ej en la distribución de las características basales de los grupos de comparación, en medidas de asociación, de correlación, etc).

## 2. El cálculo de las Probabilidades

El valor  $p$  "significativo"

Es una convención estadística.

$p < 0,05$  es "estadísticamente significativo" (corresponde a una probabilidad de acierto de 1 en 20)

$P < 0,01$  es "altamente significativo" (corresponde a una probabilidad de acierto de 1 en 100)

**Entonces:**

La "significancia estadística" nos dice simplemente que es suficientemente improbable que el resultado obtenido sea atribuible al azar, por lo que estamos autorizados a rechazar la hipótesis nula inicial planteada.

## 2. El cálculo de las Probabilidades

El valor  $p$  “significativo”

En este sentido la búsqueda de significancia estadística está dirigida a determinar si distribuciones no balanceadas de cualquier evento o resultado son atribuibles al azar o a otra causa (por ejemplo una intervención)

Es aquí donde comienza a tomar importancia el tamaño de la muestra

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Los posibles errores

#### Error de tipo I (la probabilidad de cometerlo: alfa)

En este caso se concluye erróneamente que hay una diferencia entre los grupos cuando en realidad no la hay. Esto sería obtener una  $p$  significativa cuando en realidad no hay una diferencia real entre los grupos.

Esto puede llevarnos a pensar que un tratamiento sirve cuando en realidad no es útil.

La convención de  $p < 0,05$  determina de alguna manera un límite o un margen "aceptable" dentro del cual consideramos que el error de tipo I sucederá infrecuentemente

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Los posibles errores

Error de tipo II (la probabilidad de cometerlo: beta)

En este caso se concluye erróneamente que no hay diferencia, o sea no podemos descartar la hipótesis nula. En este caso podremos descartar un tratamiento que puede ser útil.

Esto es lo que se denomina riesgo de resultados "falsos negativos"

En gran parte de los casos este error se debe a un tamaño insuficiente de la muestra o lo que se denomina inadecuado "poder"

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Los posibles errores

#### Situaciones donde es muy relevante el tamaño de la muestra

- Estudios con resultados dicotómicos (vida/muerte)
- Estudios de equivalencia entre tratamientos

**En ambos casos se necesitan muestras grandes para detectar diferencias pequeñas pero relevantes**

## 2. El cálculo de las Probabilidades

¿Qué sucede si hay múltiples hipótesis en el estudio?

Algunos autores han reportado un promedio de hasta 6 hipótesis, variables o puntos finales en gran parte de los estudios publicados

En estos casos deben realizarse ajustes en el valor  $p$ .

Opciones:

- Dividir la  $p$  por la cantidad de variables estudiadas
- Ver si se especifica alguna variable primaria o más relevante
- Método de Bonferroni: tiene en cuenta una división entre el error de tipo I global y las variables

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Limitaciones del test de hipótesis y el valor p

- Una p no significativa no nos permite en muchas ocasiones diferenciar si verdaderamente no hay diferencia entre los grupos o si la muestra era muy pequeña.
- Es un punto arbitrario que plantea la efectividad de una intervención en forma dicotómica (si/no) mientras que sería más apropiado visualizarlo como un continuo

**De aquí la importancia de los intervalos de confianza**



## 2. El cálculo de las Probabilidades

¿Se han calculado los intervalos de confianza y estos se presentan en las conclusiones o resultados?

Se pueden calcular intervalos de confianza sobre el resultado de casi cualquier tipo de prueba estadística

### Volvemos al concepto inicial:

Usted no puede realizar el mismo ensayo o experimento cientos de veces para responder la pregunta inicial. Los resultados que obtuvo de su ÚNICO ensayo serán analizados para saber si las diferencias (o la falta de diferencia) obtenidas entre los grupos se acercan a la realidad

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Intervalos de confianza (IC)

Cuando usted realiza un ensayo puede plantearse estas dos preguntas:

1. ¿Cuál es el valor aislado que representa la real diferencia entre los grupos?

2. ¿Dadas las diferencias observadas entre los grupos, cuál es el rango de diferencias dentro del cual seguramente se encuentra la diferencia real?

**Esta segunda pregunta se investiga con los intervalos de confianza**

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Intervalos de confianza (IC)

Por ejemplo:

Obtuvimos los siguientes resultados de dos tratamientos para reducir la mortalidad:

- A) Reduce la mortalidad un 15%
- B) Reduce la mortalidad un 25%

Hay un 10% de diferencia entre los grupos.

Éste es nuestro **“resultado estimado”** o **“punto estimado”** (el resultado encontrado en el estudio).

Podremos ver si la  $p$  es o no es significativa.

Pero será aún más útil observar el intervalo de resultados entre los que se encuentra **“la verdad”**

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Intervalos de confianza (IC)

Continuando...

Mediante el cálculo del intervalo de confianza del 95%, para los resultados obtenidos usted podría decir:

“Existe un 95% de probabilidades (o en el 95% de las veces) de que la diferencia real se encuentre entre estos dos límites.

A partir de allí verá si el resultado obtenido (el punto estimado) está dentro de ese intervalo.

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Intervalos de confianza (IC)

#### Ejemplo:

En el Swedish Co-operative Stroke Study (estudio de prevención secundaria de ACV isquémico), los investigadores administraron placebo a 252 personas en el grupo control y ácido acetilsalicílico a 253 en el grupo experimental. La incidencia de ACV isquémico fue: Control 7%, AAS 9%.

El punto estimado para este estudio fue entonces 2% en contra del ácido acetilsalicílico.

Sin embargo el intervalo de confianza para ese punto estimado fue de -7% (a favor de placebo) a +3% (a favor de AAS).

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Intervalos de confianza (IC)

#### Ejemplo:

Si observamos el extremo superior del intervalo de confianza vemos que el resultado "real" podría estar hasta en un 3% de beneficio con AAS (es decir hasta se podrían evitar 3 de 100 ACV recurrentes).

El estudio no pudo demostrar el beneficio.

No pudo refutar la hipótesis nula.

Su falla seguramente estuvo relacionada con la escasa muestra.

**El IC será más "pequeño" y "preciso" cuanto más grande sea la muestra**

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Intervalos de confianza (IC)

Cuando analizamos resultados de un estudio aparentemente "negativo" (o sea, que no pudo rechazar la hipótesis nula), debemos prestar atención al extremo superior del IC (o sea el extremo que sugiere el beneficio mayor del tratamiento).

Si el menor beneficio que consideramos clínicamente significativo se encuentra por encima de ese extremo, podremos seguramente decir que el estudio es definitivamente negativo (muestra suficiente).

Si un beneficio que consideramos clínicamente significativo cae por debajo de ese extremo, el estudio aún no ha descartado un beneficio potencial (la muestra seguramente fue demasiado pequeña).

## 2. El cálculo de las Probabilidades

### Intervalos de confianza (IC)

Cuando analizamos resultados de un estudio aparentemente "positivo" (o sea, que pudo rechazar la hipótesis nula), debemos prestar atención al extremo inferior del IC (o sea el extremo que sugiere el beneficio menor del tratamiento).

Si el menor beneficio que consideramos clínicamente significativo se encuentra por debajo de ese extremo, podremos seguramente decir que el estudio es definitivamente positivo (muestra suficiente).

Si un beneficio que consideramos clínicamente significativo cae por encima de ese extremo, el estudio no es definitivo.



### 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

¿Han presentado los autores los efectos de una intervención en términos de beneficios y daños probables asociados a la misma?

Hasta ahora hemos visto cómo pueden conocerse los rangos dentro de los que probablemente se encuentra el efecto de una intervención, cuando se presentan resultados de un estudio clínico.

Los resultados frecuentemente se presentan en los estudios como medidas que intentan expresar la probabilidad de que suceda algo (un "evento") o de obtener un beneficio o de sufrir un daño al administrar determinada terapia o intervención.

### **3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención**

**Las medidas que muestran la probabilidad que suceda algo ("outcome" "evento" o punto final) al realizar alguna intervención se denominan Medidas de Asociación.**

**Se denominan así ya que muestran qué grado de asociación o relación existe entre dos variables dependientes**

**Estas medidas son fáciles de calcular y debieran estar presentadas en todos los estudios en los que se realiza una intervención y se comparan grupos**

### 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

En gran parte de los estudios las variables serán **dicotómicas**, por lo que realmente podremos hablar de un “evento” o “outcome” (ej. ACV, IAM, muerte, o eventos “positivos” como cierre de una úlcera cutánea).

En otros estudios los investigadores transforman las variables **continuas** (ej. Registros de TA, VEF1, Hb) en “eventos” o en variables dicotómicas con un procedimiento simple: estableciendo un límite o un grado de variación preestablecido y considerado clínicamente relevante. Ej. Se establece como evento un cambio en un 20% del VEF1 basal luego de un tratamiento.

# 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

### Introduciendo la Tabla 2 X 2

Los resultados de un estudio con variables o outcomes dicotómicos suelen presentarse en tablas de 2 X 2

(Tabla 1)

Exposición	Outcome/Punto Final	
	Sí	No
Sí	A	B
No	C	D

En la mayor parte de los estudios esta tabla puede no estar presente, pero es un ejercicio muy útil construirla con los datos presentados

# 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

### Introduciendo la Tabla 2 X 2

Presentaremos un ejemplo y las distintas medidas de asociación relevantes

En un estudio randomizado los investigadores compararon la mortalidad entre pacientes con sangrado por várices esofágicas tratados con ligadura (tto experimental) o escleroterapia (tto control). Luego de un período de seguimiento de 10 meses fallecieron 18 de 64 pacientes con ligaduras y 29 de 65 pacientes con escleroterapia.

Intervención	Outcome/Punto Final		Total de Pacientes Tratados
	Muerte	Sobrevivida	
Ligadura	18	46	64
Escleroterapia	29	36	65

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

Lo primero que podremos determinar es una TASA DE EVENTOS (en este caso muerte)

Tasa de eventos en el grupo "ligadura" (experimental):  
**28,1%** (18/64).

Tasa de eventos en el grupo "escleroterapia" (control):  
**44,6%** (29/65).

Cada una de estas tasas de eventos sería el "riesgo absoluto" o atribuible a cada tratamiento

Siguiendo la Tabla 1:

Tasa de eventos en grupo experimental (TEGE) =  $A/(A+B)$

Tasa de eventos en grupo control (TEGC) =  $C/(C+D)$

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

Luego podremos determinar el  
RIESGO RELATIVO

Esto sería el riesgo del evento en la rama de tratamiento experimental expresado como un porcentaje del riesgo de la rama control (o riesgo considerado como “original” o “basal”). El control podría ser placebo.

RR = 28,1%/44,6% (precisamente: 0,281/0,446) = **63%**  
Significa que el riesgo de muerte con ligadura es aprox dos tercios el riesgo que con escleroterapia

Siguiendo la Tabla 1:

RR = TEGE/TEGC

RR = [A/(A+B)]/[C/(C+D)]

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

#### Luego podremos determinar la REDUCCIÓN DE RIESGO ABSOLUTO

Es la **diferencia** de riesgo del evento entre los pacientes en el grupo experimental y el grupo control. Se lo denomina también diferencia de riesgo y reducción de riesgo atribuible.

Nos dice el porcentaje de pacientes que “se salvarán” del evento como resultado de recibir el tratamiento experimental en vez del control.

$$\text{RRA} = 0,446 - 0,281 = 0,165 \text{ ó } 16,5\%$$

Siguiendo la Tabla 1:

$$\text{RRA} = \text{TEGC} - \text{TEGE}$$

$$\text{RR} = [C/(C+D)] - [A/(A+B)]$$



### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

Luego podremos determinar la  
REDUCCIÓN DE RIESGO RELATIVO

Es el porcentaje del riesgo basal u original (o sea el riesgo del grupo control o placebo) que es “removido” como resultado de la intervención. Se calcula como la RRA entre los grupos experimental y control dividido el riesgo absoluto del grupo control. Puede también calcularse como  $1 - RR$ .

En nuestro caso:  $RRR = 1 - 0,63 = 0,37 = 37\%$

Siguiendo la Tabla 1:

$$RRR = (TEGC - TEGE) / TEGC$$

$$RRR = \{ [C / (C + D)] - [A / (A + B)] \} / [C / (C + D)]$$

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

Luego podremos determinar la  
ODDS RATIO

En vez de mirar el riesgo de un evento, podríamos estimar la probabilidad de que ocurra dicho evento con respecto a que no ocurra. Esto sería 18/46 (A/B) para ligadura y 29/36 (C/D) para escleroterapia. La relación entre estas probabilidades se denomina ODDS RATIO.

En nuestro caso será =  $(18/46)/(29/36) = 0,49 = 49\%$

Siguiendo la Tabla 1:

$$OR = (A/C)/(B/D)$$

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

¿Por qué usar uno o el otro?

Veamos primero un ejemplo:

Supongamos que el número de pacientes que muere en cada grupo decrece un 50% en ambos grupos. El riesgo o tasa de eventos caería para ligadura de 28% a 14% y en el de escleroterapia de 44,6% a 22,3%.

Con estos valores:

RR = 0,63 = 63% (similar al previo)

OR =  $(9/55)/(14,5/51) = 0,58 = 58\%$ . Cambio moderado.

ARR = 8% (previo 16,5%). Gran cambio.

Cabe remarcar que en este caso modificamos el riesgo o las tasas de eventos en ambos grupos (esto incluye una modificación en el "riesgo basal" o grupo control)

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

¿Por qué usar uno o el otro?

Este ejemplo nos remarca los siguientes conceptos:

- El mismo RR puede asociarse a ORs y RRAs muy diferentes
- Una modificación importante en el riesgo basal de que ocurra un evento (como en el ejemplo: un 50% de reducción), no se reflejará en el RR ni sustancialmente en el OR, mientras que la RRA se modificará en forma muy marcada.

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

¿Por qué usar uno o el otro?

A tener en cuenta entonces:

- La RRA es, de las medidas vistas hasta el momento, la única que refleja el riesgo basal, sin tratamiento o con el tratamiento control. El OR, el RR, el RRR y el OR en cambio no nos pueden mostrar los cambios en el riesgo basal.
- El OR es la medida de elección en los estudios caso-control y cuando se combinan datos de varios estudios (por ejemplo en metaanálisis). Veremos esto a continuación.

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

#### Número Necesario para Tratar (NNT)

Es también una medida de asociación o de eficacia

Volvamos al caso y a la Tabla 1.

El riesgo de muerte en el grupo de ligadura es 28,1% y en el de escleroterapia es 44,6%. Esto quiere decir que tratar 100 pacientes con ligadura y no con escleroterapia evitará unos 15-16 eventos (muertes). Si tratar 100 pacientes evita 16 muertes, cuántos pacientes necesitamos tratar para prevenir un evento? Esto es  $= 100/16 = 6$ .

El NNT se puede calcular también con la recíproca de la RRA.

$$\text{NNT} = 1/\text{RRA}.$$

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

#### Número Necesario para Tratar (NNT)

Como está directamente relacionado con la RRA, también refleja el riesgo basal.

El NNT está directamente ligado a la proporción de pacientes que sufren el evento en el grupo control.

En general el NNT cambia inversamente en relación al riesgo basal (o tasa de eventos del grupo control).

También puede calcularse un NND o número necesario para dañar en el caso que se reporten efectos adversos relacionados a los tratamientos que se están comparando. El cálculo es similar pero con los eventos adversos.

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

Volviendo al caso y a la Tabla 2X2...

El NNT y la RRA incorporan la influencia del riesgo basal y cualquier cambio del mismo. Pero NO nos dicen la magnitud de dicho riesgo. Por ejemplo una RRA del 5% (y su correspondiente NNT de 20) puede representar una reducción del riesgo de muerte de 10% a 5% ó de 50% a 45%.

Es importante remarcar que de cualquier manera que se elija expresar la eficacia, tenemos que considerar que los resultados mostrados en la tabla 2X2 son en un DETERMINADO TIEMPO.

En nuestro estudio por ejemplo los resultados fueron extraídos en 10 meses



### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención

Volviendo al caso y a la Tabla 2X2...

Es muy importante que analicemos estas medidas de eficacia teniendo en cuenta el tiempo que duró el estudio.

Si ese tiempo es muy corto, tal vez no haya habido suficiente tiempo para que se produzcan eventos.

Si el tiempo es demasiado largo es posible que se acumulen demasiados eventos (por ejemplo si estamos conduciendo un estudio para evaluar el efecto de un tratamiento sobre la mortalidad de pacientes entre 65 y 80 años, si la duración del mismo es 10 años, probablemente los resultados sean desfavorables para el tratamiento, ya que hemos considerado un período demasiado largo.

# 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

Volviendo al caso y a la Tabla 2X2...

Podremos calcular (y debieran estar presentes en los estudios publicados) los intervalos de confianza para cada una de las medidas de asociación.

Dichos intervalos nos mostrarán cuanto más fuerte o débil puede ser el efecto real de la intervención, más allá de la medida de asociación puntual hallada en el estudio.

Los resultados presentados en una tabla 2X2 son expresiones de un momento determinado. Ese análisis es válido si el estudio ocurre en un período relativamente corto de tiempo y si todos los pacientes pueden ser seguidos durante el estudio

# 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

### Análisis de Sobrevida

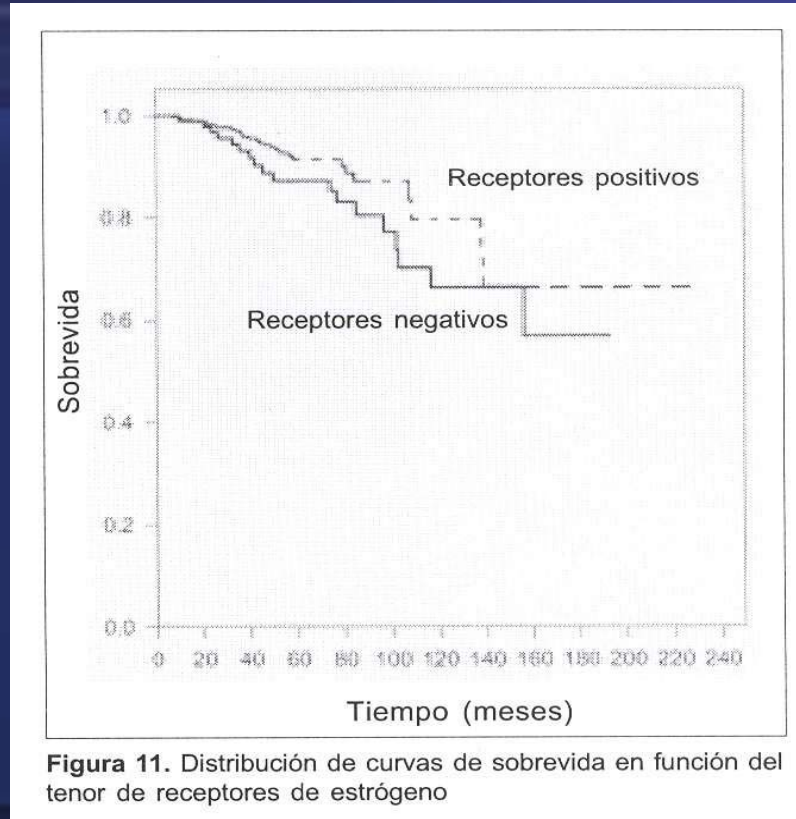
En estudios de larga duración frecuentemente estamos interesados no solamente en la ocurrencia de un evento, sino también en el "timing" o momento en el que ocurre. Podríamos en estos casos construir múltiples tablas 2X2 en distintos momentos del seguimiento.

En los análisis de sobrevida se analizan datos acumulados teniendo en cuenta el momento de los eventos.

Esto no se restringe a muerte o sobrevida.

Habitualmente se presentan en curvas en las que se expresa en tiempo en las abscisas y el evento en las ordenadas (se muestra un ejemplo en la siguiente diapositiva).

### 3. Medidas de Asociación Efectos de la Intervención



Rev. Méd. Urug. vol.21 no.2 Montevideo jun. 2005

Podremos aplicar el test de hipótesis a estas curvas, comenzando por la hipótesis nula, para luego ver si realmente hay una diferencia significativa entre ellas.

# 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

### Los estudios Caso-Control

Hasta ahora hemos utilizado ejemplos de estudios prospectivos randomizados controlados, en los que se divide a los pacientes en grupos y se expone a un grupo a una intervención y al otro a la conducta habitual. En los estudios prospectivos de cohorte sucede algo similar: pero en estos casos los investigadores no controlan o deciden la exposición a la intervención. En cambio los pacientes ya desde un inicio se separan en grupos según han recibido o no una intervención o si han estado o no expuestos a un factor.

# 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

### Los estudios Caso-Control

En los estudios caso-control los participantes no se eligen según si han recibido o no un tratamiento o si han estado expuestos a un riesgo. Se eligen y clasifican según si han sufrido ya un evento determinado (IAM, ACV, muerte).

Por ejemplo: podremos estudiar entre los pacientes que tienen diagnóstico de cáncer de pulmón su exposición a fumar tabaco. Elegiremos un grupo control (sin cáncer) de características similares para comparar.

El cálculo de la tasa de eventos y del riesgo no tiene sentido en estos estudios.

La única medida que tendrá real sentido será el OR, como medida de asociación.

# 3. Medidas de Asociación

## Efectos de la Intervención

### Algunos datos finales

1. En los estudios randomizados y de cohorte lo más recomendable es presentar la tabla completa 2 X 2 con los datos. Si no ha sido presentada, constrúyala.
2. Probablemente las dos medidas más útiles en ese tipo de estudios sean la RRA y el NNT.
3. Siempre trate de determinar el riesgo basal (o sea el riesgo del grupo control). Si el riesgo de la población basal es bajo, el NNT tenderá a subir.
4. Siempre considere el tiempo en el que se realizó el estudio y si los resultados son para usted o su población clínicamente relevantes (esto no puede ser expresado por ningún número)

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Correlación

Frecuentemente estamos interesados en saber cuál es la relación entre dos o más variables o fenómenos y conocer la magnitud de la misma.

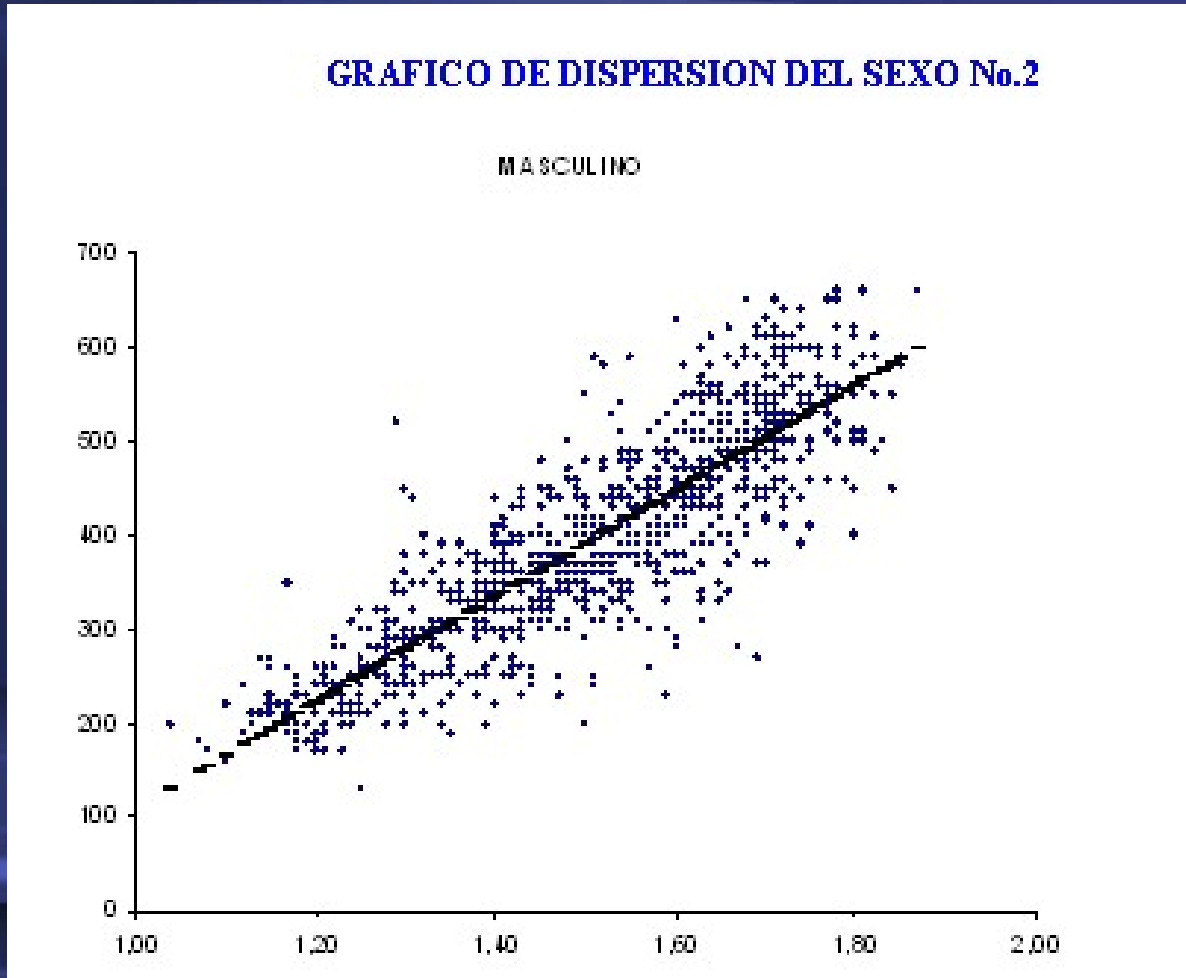
Para esto se realizan análisis de correlación.

Los resultados se presentan en un gráfico denominado "scatterplot" o diagrama de dispersión en los que se colocan las variables en las abscisas y ordenadas y a cada paciente le corresponde un punto en el gráfico y a cada uno de estos puntos le corresponde un valor en abscisas y uno en ordenadas (ver ejemplo a continuación).



# 4. Correlación, Regresión y Causalidad

## Correlación



## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Correlación

En el gráfico anterior vemos un ejemplo de gráfico de dispersión. En las ordenadas se presenta el Flujo Espiratorio Pico y en las abscisas la talla. Se presentan resultados para pacientes de sexo masculino.

En el mismo puede observarse que la mayor parte de los puntos siguen una línea ascendente.

Se dice que en este gráfico hay poca dispersión y que hay una correlación fuerte del FEP y la talla.

Podríamos aplicar esto mismo a otras variables (por ejemplo evaluar la correlación entre un test de caminata de 6 min y un test de ejercicio completo con el objeto de sustituir una prueba de complejidad alta con una que puede realizarse fácilmente).

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Correlación

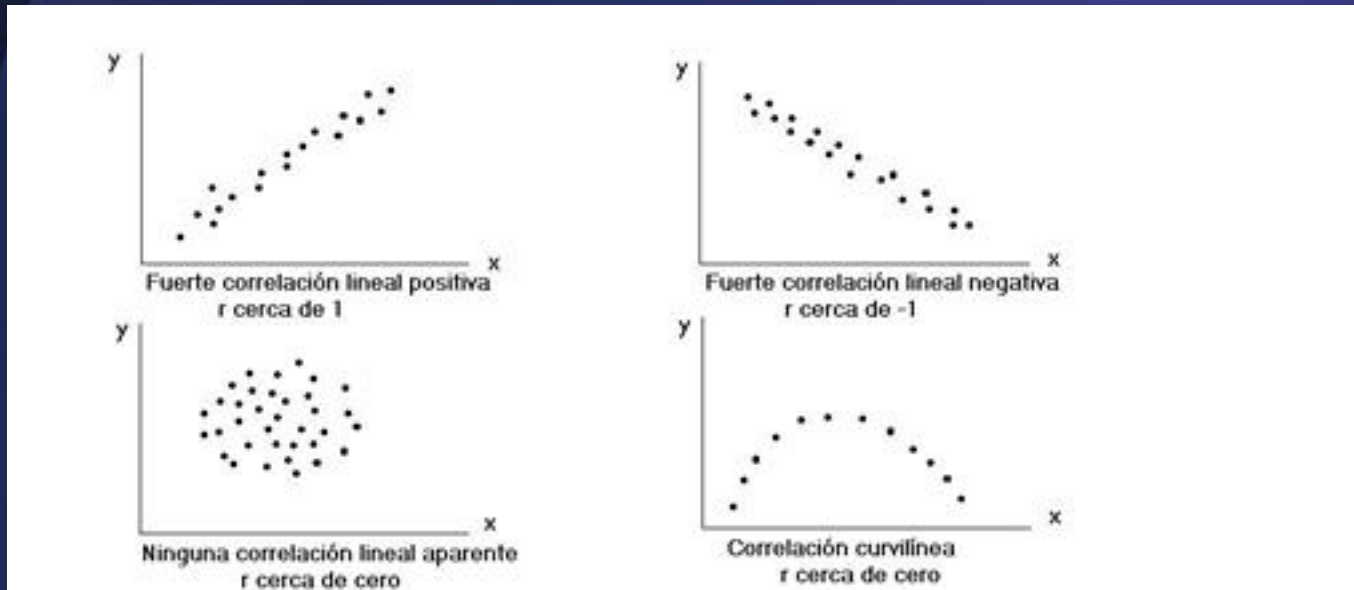
La correlación entre dos variables habitualmente se expresa con el coeficiente de correlación producto momento de Pearson ( $r$ ).

Se debe utilizar si se cumplen las siguientes condiciones:

1. Los datos deben tener una distribución normal. Si no es así debieran usarse pruebas no paramétricas.
2. Las dos variables deben ser independientes estructuralmente (es decir una no debe variar forzosamente con la otra). Si esto no es así debiera utilizarse una prueba  $t$  apareada.
3. Se deben realizar un único par de mediciones en cada sujeto.

# 4. Correlación, Regresión y Causalidad

## Correlación



Se presentan aquí distintos tipos de gráficos.  
En general cuando la correlación es escasa el gráfico se verá como un cielo estrellado.

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Correlación

Los valores de " $r$ " podrá ir de -1 (relación negativa fuerte: el paciente con el score más alto en un test tendrá el menor score en el otro por ejemplo) a +1 (relación positiva fuerte: el paciente con el score más alto en un test tendrá el score más alto en el otro test).

Cada valor de " $r$ " debiera ir acompañado de un valor de  $p$  o preferentemente de un intervalo de confianza que nos muestre la probabilidad de que la correlación hallada sea por azar.

En general podremos decir que una correlación de 0,8 es lo suficientemente fuerte como para por ejemplo sustituir un test de ejercicio completo por un test de caminata en nuestra práctica

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Regresión

El término Regresión se refiere a una ecuación matemática que permite predecir una variable (variable objetivo/dependiente) a partir de otra (variable independiente).

Implica una dirección de influencia, no necesariamente causalidad.

No es lo mismo que correlación y no debieran estos términos estar intercambiados en las publicaciones.

Por supuesto, debe existir cierta correlación entre una variable y otra para que exista un análisis de regresión, pero ambos análisis buscan cosas distintas.

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Regresión

Vamos a utilizar un ejemplo:

Supongamos que queremos poder predecir el resultado de un test de caminata a partir de otras variables: sexo, altura y el VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo).

Podríamos comenzar con analizar la correlación entre una de las variables (ej el VEF1) y el test de la caminata. En este caso estaríamos haciendo un análisis univariado o de regresión simple.

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Regresión

En las ecuaciones de regresión habitualmente la variable objetivo o dependiente es la  $y$  (ordenadas) y la variable predictor o independiente es la  $x$  (abscisas).

La ecuación de regresión más simple sería la siguiente:

$$y = a + bx$$

$a$  sería el punto de intersección de la línea sobre el eje  $y$

$b$  sería la inclinación de la línea

**Veamos el ejemplo a continuación**



# 4. Correlación, Regresión y Causalidad

## Regresión

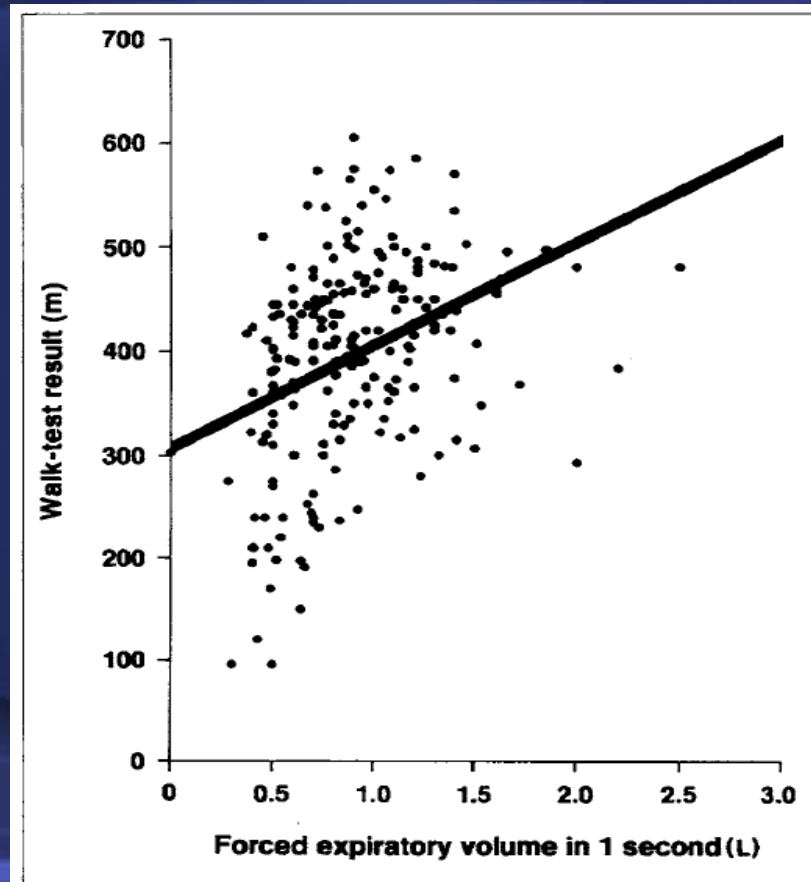


Fig. 3: Scatterplot of the forced expiratory volume in 1 second and of the 6-minute walk-test results for 219 patients. Each point gives the results for one patient.

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Regresión

En el ejemplo visto:

$a = 298$ . Esto es poco relevante ya que en este caso predice el score de caminata para un paciente con 0 litros de VEF1.

$b = 108$ . Esto tiene significado práctico: para cada aumento de VEF1 de un litro, el paciente caminará 108 metros más

Primero examinaremos la correlación entre las variables. Tomaremos el coeficiente de correlación y veremos si es significativo estadísticamente. Mediante la ecuación de regresión se construirá la línea de regresión.

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Regresión

Podríamos luego analizar la relación de las otras variables independientes (sexo, altura) con el test de la caminata (variable dependiente).

De esta manera construimos una ecuación de regresión para cada variable y veremos qué relación tienen por separado (varios análisis univariados).

Como vemos las variables analizadas podrán ser dicotómicas (sexo) o continuas (VEF1).

# 4. Correlación, Regresión y Causalidad

## Regresión

El análisis multivariado o de regresión múltiple nos servirá luego para observar qué impacto tiene cada una de las variables independientes sobre el valor de la variable dependiente.

Ya determinamos si cada una de ellas realiza alguna contribución por separado. Ahora las analizamos en conjunto.

La ecuación de regresión múltiple es muy compleja y nos permite construir un modelo.

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Regresión

Mediante el modelo construido veremos por ejemplo lo siguiente:

El VEF1 explica aproximadamente el 15% de la variación del test de caminata. El sexo explica otro 2%.

La altura, si bien en forma aislada (análisis univariado) tenía impacto sobre el test de la caminata, en análisis multivariado no suma impacto (esto es lógico, ya que la altura tiene ya de por sí una relación muy estrecha con el VEF1, que ya está dentro del modelo de regresión).

Total del modelo: 17%.

En conclusión: hay otras variables que no se han considerado que predicen el test de la caminata. El modelo considerado es incompleto

# 4. Correlación, Regresión y Causalidad

## Regresión

El análisis que hemos presentado en el que la variable dependiente es continua, toma el nombre de “regresión lineal”.

Cuando la variable dependiente es dicotómica el análisis se denomina “regresión logística” y se basa en ecuaciones logarítmicas.

Veremos un ejemplo.

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Regresión

Supongamos que queremos determinar factores que nos ayuden a predecir la probabilidad de que un paciente internado presente sangrado digestivo.

Los investigadores realizan el seguimiento de 2252 pacientes internados en terapia intensiva. Determinan quiénes presentaron sangrado y realizan luego análisis univariado y multivariado considerando varias variables independientes.

# 4. Correlación, Regresión y Causalidad

## Regresión

Factores de Riesgo	Odds Ratio (valor <i>p</i> )	
	Análisis de Regresión Simple	Análisis de Regresión Múltiple
Insuficiencia Respiratoria	25,5 (<0,0001)	15,6 (<0,0001)
Coagulopatía	9,5 (<0,0001)	4,3 (0,0002)
Hipotensión	5,0 (0,03)	2,1 (0,08)
Sepsis	(7,3 (<0,0001)	NS
Fallo hepático	6,5 (<0,0001)	NS
Fallo renal	4,6 (<0,0001)	NS
Alimentación enteral	3,8 (0,0002)	NS
Corticoides	3,7 (0,0004)	NS
Transplante	3,6 (0,006)	NS
Terapia con anticoagulantes	3,3 (0,004)	NS



## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### Regresión

Cuando se analizaron las distintas variables en análisis univariado varias de ellas mostraron una relación estadísticamente significativa con la ocurrencia de sangrado.

Pero al realizar el análisis multivariado sólo dos de ellas mostraron una relación independiente y significativa con la variable objetivo (sangrado clínicamente significativo). Las otras variables que no mostraron significancia estadística se correlacionaron o con la insuficiencia respiratoria o con la coagulopatía.

# 4. Correlación, Regresión y Causalidad

## Correlación y Regresión

Por lo tanto:

La correlación examina la fuerza de la relación entre dos variables sin considerar a ninguna de las dos como variable objetivo o variable dependiente.

La regresión examina la fuerza de la relación entre una o más variables predictoras y una variable objetivo predeterminada.

## 4. Correlación, Regresión y Causalidad

### ¿Prueba de Causalidad?

Ninguno de los modelos vistos hasta ahora permite determinar una prueba absoluta de causalidad. Es necesario más que un coeficiente de correlación para determinar causalidad.

Sir Austin Bradford Hill enumeró una serie de criterios que debieran cumplirse antes de suponer causalidad. Los enumeraremos en la siguiente diapositiva.

# 4. Correlación, Regresión y Causalidad

## ¿Prueba de Causalidad?

- ¿Existen evidencias extraídas de experimentos en seres humanos?
- ¿La asociación es fuerte?
- ¿La asociación es consistente de un estudio a otro?
- ¿La relación temporal es adecuada (la causa postulada precede al efecto)?
- ¿Existe cierta relación dosis-respuesta?
- ¿Tiene sentido la relación desde un punto de vista epidemiológico?
- ¿La asociación tiene sentido desde un punto de vista biológico o fisiopatológico?
- ¿La asociación es específica?
- ¿La asociación es análoga a una asociación causal comprobada previamente?

## Otros elementos de los estudios de investigación

Relaciones entre frecuencias de factores:

**Prevalencia:** es el número total de los individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo dividido por la población en riesgo de tener el atributo o la enfermedad en ese punto en el tiempo.

**Numerador**

**Numero de personas que presentan el factor**

**Denominador**

**Numero de personas en riesgo de padecerla**

**¿Cuántas personas tienen la enfermedad en un momento de tiempo determinado**

Relaciones entre frecuencias de factores:

**Incidencia: número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.**



Numero de casos nuevos en un periodo de tiempo determinado

Numero de personas en riesgo de padecerla

¿Cuántos casos de una enfermedad aparecen en un periodo de tiempo determinado?

**Algunos slides para repasar  
conceptos:**



## El juego de los relaciones

Un estudio pretende evaluar la eficacia y seguridad de la **Droga Z** comparada con **placebo** en la reducción de la mortalidad en pacientes con IAM (infarto agudo de miocardio)

2531 pacientes con IAM fueron **randomizados** a tratamiento médico habitual asociado a DROGA Z o placebo.

**Punto final:** mortalidad a los 30 días del IAM

Tabla de Contingencia 2 X 2					
EXPOSICIÓN	EVENTOS				Total
	Muerte en IAM			NO	
	SI				
<b>Droga Z</b>	219	<b>a</b>	<b>b</b>	1045	1264
Placebo	275	<b>c</b>	<b>d</b>	992	1267
<b>Total</b>	<b>494</b>			<b>2037</b>	





**Tabla de Contingencia 2 X 2**

EXPOSICIÓN	EVENTOS				Total
	Muerte en IAM				
	SI		NO		
<b>Droga TESTINA</b>	219	<b>a</b>	<b>b</b>	1045	1264
PLACEBO	275	<b>c</b>	<b>d</b>	992	1267

**Tabla de Contingencia 2 X 2**

EXPOSICIÓN	EVENTOS		Total
	SI	NO	
	<b>Si</b>	<b>A</b>	
NO	<b>C</b>	<b>D</b>	C+D
	A+C	B+D	



## Tabla de Contingencia 2 X 2

EXPOSICIÓN	EVENTOS				Total
	Muerte en IAM				
	SI		NO		
<b>Droga Z</b>	219	<b>a</b>	<b>b</b>	1045	1264
PLACEBO	275	<b>c</b>	<b>d</b>	992	1267

Podemos decir que fallecieron el 19,5% de los participantes del estudio

Prevalencia total de muerte general:  $\frac{494}{2531} = 0,195$

Incidencia de muerte Placebo:  $\frac{C}{C+D} = \frac{275}{275 + 992} = \frac{275}{1267} = 0,217$

Incidencia de muerte **Droga Z**:  $\frac{a}{a + b} = \frac{219}{219 + 1045} = \frac{219}{1264} = 0,173$



## El juego de los cocientes

Incidencia de muerte <b>Placebo</b> :	0,217	➔	Riesgo: 21,7%	<b>C/ (C+D)</b>
Incidencia de muerte <b>Droga Z</b>	0,173	➔	Riesgo: 17,3%	<b>A/ (A+B)</b>

## La fuerza de una asociación

**Riesgo relativo:** es el cociente entre el riesgo de padecer un evento para cada grupo de tratamiento.

$$\text{RR} := \frac{A / (A+B)}{C / (C+D)} = \frac{17,3}{21,7} = 0,8$$

Expresa lo siguiente: si tomamos al efecto del placebo como 1, significa que el riesgo con la droga Z es el 80% del riesgo del placebo.

**RR = 0,8 IC 95% de 0,69 a 0,95**



**El riesgo relativo «mide» la fuerza de una asociación**



# Reducción de riesgo relativo

Es la reducción porcentual de riesgo observada con la intervención respecto de la tasa de eventos en el grupo control

Responde a la pregunta: ¿Cuánto se redujeron los eventos?

$$\text{RRR} = \frac{(\% \text{eventos tratamiento} - \% \text{eventos control})}{\% \text{eventos control}} \times 100$$

$$\text{RRR} = \frac{(21,7 - 17,3)}{21,7} \times 100 = 20\%$$

Es decir, la droga Z: disminuye el riesgo de muerte en IAM un 20% con IC 95% de 5 a 31%

**También=**

$$\text{RRR} = (1 - \text{RR}) \times 100 = \%$$

$$\text{RRR} = (1 - 0,8) \times 100 = 20\%$$



El juego de los cocientes

## Odds ratio: Chance relativa

Expresa el mismo concepto que riesgo relativo  
Es una medida de la fuerza de asociación  
Relaciona **CHANCES** no **RIESGOS**

Riesgo: cociente entre pacientes con eventos y total de pacientes en el grupo

$$\text{DROGA TESTINA: } A/(A+B)=219/1264=0,17 \text{ (17\%)}$$

Riesgo Relativo: cociente entre los riesgos de los dos grupos

Odds (chance): cociente entre pacientes **con** eventos y pacientes **sin** evento

$$\text{DROGA Z: } A / B = 219 / 1045 = 0,21$$

$$\text{Placebo: } C / D = 275 / 992 = 0,28$$

**Odds Ratio: Chance Relativa: cociente entre odds de los grupos**

Tabla de Contingencia 2 X 2

EXPOSICIÓN	EVENTOS		Total
	Muerte en IAM		
	SI	NO	
Droga Z	219 <b>a</b>	<b>b</b> 1045	1264
Placebo	275 <b>c</b>	<b>d</b> 992	1267

Odds (chance): cociente entre pacientes **con** eventos y pacientes **sin** evento

DROGA Z:  $a / b = 219 / 1045 = 0,21$

Placebo:  $c / d = 275 / 992 = 0,28$

**Odds Ratio: Chance Relativa: cociente entre odds de los grupos**

$$\text{OR} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{219/1045}{275/992} = 0,21/0,28=0,75$$

En términos numéricos pareciera que el OR exagera el resultado, en este caso OR=0,75 vs. RR=0,80



# OR o razón de productos cruzados

$$\text{OR} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$





Ya vimos lo que es una medida de Fuerza o Poder de una asociación

Ahora veremos medidas de **IMPACTO** de una asociación

## Reducción Absoluta de Riesgo RRA

Expresa la diferencia absoluta de riesgo en la incidencia del punto final cada 100 pacientes tratados entre los grupos tratamiento y control

Incidencia de muerte **Placebo**: 21,7

Incidencia de muerte **Droga Z**: 17,3



Incidence

Dr

**Cada 100 pacientes tratados  
se redujeron 4,4 eventos  
IC 95% 1,3 a 7,5**

21,7

$$\text{RRA} = (a / (a+b)) - (c / (c+d))$$

$$\text{RRA} = \text{Riesgo evento droga Z} - \text{Riesgo de evento placebo}$$

$$\text{RRA} = (219/1264) - (275/1267)$$

$$\text{RRA} = \% \text{evento DROGA Z} - \% \text{evento placebo}$$

$$\text{RRA} = 17,3\% - 21,7 = -4,4\%$$



**O también podemos decir que  
cada 100 pacientes tratados se  
redujeron 4,4 eventos  
IC 95% 1,3 a 7,5**



¿Por qué medida de IMPACTO de una asociación?

**NNT: Numero necesario de pacientes a tratar" para prevenir un evento**

**Responde a la pregunta: ¿Cuántos pacientes necesitamos tratar para evitar un evento?**

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{RRA}} \times 100 = \frac{1}{4,4} \times 100 = 22,7$$

**Fijarse detenidamente en el próximo ejemplo como si bien los RR de las dos tablas son iguales, el NNT es radicalmente diferente.**

**Obsérvese como el NNT varía de acuerdo a la variación de la prevalencia del evento en la población que estudio, aún conservando la misma fuerza de asociación (igual RR)**



**Tabla de Contingencia 2 X 2**

EXPOSICIÓN	EVENTOS		Total
	Muerte en IAM		
	SI	NO	
Droga Z	220	1044	1264
Placebo	280	987	1267

$\text{Incid.evZ} = 220 / 1264 = 0,174$

$\text{Incid.evP} = 280 / 1267 = 0,22$

$\text{RR} = 0,174 / 0,22 = 0,79 = 79\%$

$\text{RRR} = 21 \%$

$\text{RRA} = 0,174 - 0,22 = -0,046 \times 100 = -4,6\%$

$\text{NNT} = 1 / 0,046 =$

**21**

**Tabla de Contingencia 2 X 2**

EXPOSICIÓN	EVENTOS		Total
	Muerte en IAM		
	SI	NO	
Droga M	22	1242	1264
Placebo	28	1239	1267

$\text{Incid.evM} = 22 / 1264 = 0,0174$

$\text{Incid.evP} = 28 / 1267 = 0,022$

$\text{RR} = 0,0174 / 0,022 = 0,79 = 79\%$

$\text{RRR} = 21 \%$

$\text{RRA} = 0,0174 - 0,022 = -0,0046 \times 100 = -0,46\%$

$\text{NNT} = 1 / 0,0046 =$

**217**

## Interpretación conceptual de los resultados de un estudio clínico

**RR u OR: es significativo si el intervalo de confianza no cruza el valor de 1**

**Reducción significativa: 0,8 (IC 95% 0,7 a 0,9)**

**Aumento significativo: 1,2 (IC 95% 1,1 a 1,3)**

**Reducción NO significativa: 0,8 (IC 95% 0,5 a 1,2)**

**Aumento NO significativo: 1,2 (IC 95% 0,9 a 1,2)**

**RRR: es significativo si el intervalo de confianza no cambia el signo del porcentaje**

**Reducción significativa: 20 % (IC 95% 10 a 30)**

**Reducción NO significativa: 20 % (IC 95% 50 a -20)**

**RRA: es significativo si el intervalo de confianza no cambia el signo**

**Reducción significativa: 4 (IC 95% 3 a 5)**

**Reducción NO significativa: 4 (IC 95% -2 a 10)**

# Nuestros Resultados

			<b>IC 95%</b>
<b>Riesgo Relativo</b>	<b>RR</b>	<b>0,80</b>	<b>0,69 a 0,95</b>
<b>Reducción relativa del Riesgo</b>	<b>RRR</b>	<b>20%</b>	<b>5% a 31%</b>
<b>Reducción absoluta del Riesgo</b>	<b>RRA</b>	<b>4,4%</b>	<b>1,3% a 7,5%</b>
<b>Número Necesario de Tratar</b>	<b>NNT</b>	<b>23</b>	<b>13 a 77</b>
<b>Odds Ratio</b>	<b>OR</b>	<b>0,75</b>	<b>0,62 a 0,92</b>



Línea de NO efecto

Tratamiento mejor

Placebo mejor

Reducción significativa

0,5      0,7      0,9

Reducción no significativa

0,6      0,8      1,2

Aumento significativo

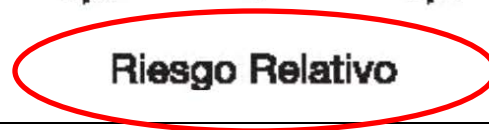
1,1      1,3      1,6

Aumento no significativo

0,9      1,2      1,4

0      0,2      0,4      0,6      0,8      1      1,2      1,4      1,6

Riesgo Relativo



# Significado del Valor de P

El nivel de  $p$  indica la probabilidad de que las diferencias halladas en un estudio sean atribuibles al azar. Depende de la diferencia hallada entre las incidencias del evento y del número de pacientes incluidos.

El valor de  $p$  para discriminar la significatividad esta determinado por el investigador

**Error alfa**

