



Bioestadística para Reumatólogos

AIRE
MB

ASOCIACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN EN
REUMATOLOGÍA DE LA MARINA BAIXA

Xavier Barber Vallés
Mabel Sánchez Barrioluengo
Colaboradores - Umh

Todos los datos que se muestran son ficticios



Tablas 2x2: Riesgos Relativos y Odds ratio

En cada sociedad existen comunidades, grupos de individuos, familias o individuos que presentan más posibilidades que otros, de sufrir en un futuro enfermedades, accidentes, muertes prematuras..., se dice que son individuos o colectivos especialmente vulnerables. A medida que se incrementan los conocimientos sobre los diferentes procesos, la evidencia científica demuestra en cada uno de ellos que: en primer lugar las enfermedades no se presentan aleatoriamente y en segundo que muy a menudo esa "vulnerabilidad" tiene sus razones.

Surge entonces el termino de "riesgo". Los resultados se muestran en una tabla de contingencia 2 x 2.

El conocimiento y la información sobre los factores de riesgo tienen diversos objetivos:

- **Predicción:** En este sentido sirven como elemento para predecir la futura presencia de una enfermedad.
- **Causalidad:** La presencia de un factor de riesgo no es necesariamente causal. El aumento de incidencias de una enfermedad entre un grupo expuesto en relación a un grupo no expuesto, se asume como factor de riesgo, sin embargo esta asociación puede ser debida a una tercera variable. Por ejemplo lo que supondría el hacer ejercicio frente al infarto de miocardio, ya que las personas que practican deporte tienen menos riesgo de sufrirlo.
- **Diagnóstico:** La presencia de un factor de riesgo aumenta la probabilidad de que se presente una enfermedad. Este conocimiento se utiliza en el proceso diagnóstico ya que las pruebas diagnósticas tienen un valor predictivo positivo más elevado, en pacientes con mayor prevalencia de enfermedad.
- **Prevención:** Si un factor de riesgo se conoce asociado con la presencia de una enfermedad, su eliminación reducirá la probabilidad de su presencia. Como por ejemplo la relación existente entre la obesidad y la hipertensión.

Para comprenderlo mejor lo aparearemos con un ejemplo . En un estudio de pacientes hipertensos se pretende investigar la posible asociación entre la probabilidad de padecer un infarto y el grado de control de la hipertensión. Para ello se analiza una muestra aleatoria de 728 pacientes, observándose los siguientes resultados:

	Hipertensión		Totales
	Mal control	Buen Control	
Infarto	10	7	17
No infarto	250	461	711
Totales	260	468	728

CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO:

El Riesgo Relativo compara la frecuencia con que ocurre el daño entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen.

Actualmente otra medida muy utilizada es la que se denomina "odds ratio" (OR). El odds (ventaja) es otra forma de representar un riesgo, mediante el cociente entre el número de veces que ocurre el suceso frente a cuántas veces no ocurre.

El cociente de los odds de los dos grupos es lo que se denomina odds ratio y constituye otra forma de cuantificar la asociación entre dos variables dicotómicas.

De acuerdo con los datos de este ejemplo, el riesgo de infarto en el grupo de mal control de la hipertensión es $\frac{10}{260} = 0.04$, mientras que el riesgo en el grupo de buen control es de $\frac{7}{468} = 0.015$.

Riesgo Relativo (RR) = $\frac{0.04}{0.015} = 2.6$. Nos indica cuánto más probable es que ocurra el suceso en el primer grupo frente al segundo.

Odds de infarto en el grupo de Mal Control es $\frac{10}{250} = 0.04$, es decir que ocurre 10 veces por 250 veces que no ocurre, o lo que es lo mismo, 1 vez por 25 que no ocurre. Odds de infarto en el grupo de Buen Control es $\frac{7}{461} = 0.015$.

El cociente de los odds de los dos grupos es lo que se denomina odds ratio y constituye otra forma de cuantificar la asociación entre dos variables dicotómicas. En la tabla anterior:

$$\text{Odds ratio} = \frac{0.04}{0.015} = 2.6$$

El odds de ratio calcula a partir de una tabla de frecuencias 2x2 es:

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

El riesgo relativo de aparición del suceso del Grupo A frente al grupo B se calcula como:

$$\text{RR} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

Siendo la tabla dicotómica:

	Grupo A	Grupo B
Suceso	a	b
No suceso	c	d

Está claro que la interpretación del riesgo relativo es más intuitiva que la del odds ratio ¿por qué entonces se usa tanto éste último?. Hay varias razones. En primer lugar puede ser calculado en cualquier tabla 2 x 2. Por otro lado permite examinar el efecto que otras variables pueden causar en esa asociación (como podrían ser por ejemplo la edad, el sexo, etc). No varía aunque se cambie el orden de las categorías en cualquiera de las variables, lo que no ocurre con el riesgo relativo.

Por otro lado, cuando los riesgos (o los odds) en ambos grupos son pequeños (inferiores al 20 %) el odds ratio se aproxima bastante al riesgo relativo pudiendo considerarse como una buena aproximación de éste. Esto es lo que sucede en nuestro ejemplo, de ahí que ambos coincidan.

Sin embargo cuando se trata de sucesos frecuentes la discrepancia entre ambos parámetros se acentúa.

Por ejemplo si la frecuencia de infarto fuese 10 veces mayor en ambos grupos que la del ejemplo original manteniendo los totales de hipertensión, la tabla que tendríamos sería esta:

	Hipertensión		Totales
	Mal control	Buen Control	
Infarto	100	70	170
No infarto	160	398	558
Totales	260	468	728

$$RR = \frac{\frac{100}{100 + 160}}{\frac{70}{70 + 398}} = \frac{0.3846}{0.1496} = 2.571$$

$$Odds\ de\ ratio = \frac{39800}{11200} = 3.553$$

El riesgo relativo se mantiene ya que hemos aumentado proporcionalmente el riesgo en ambos grupos, pero ahora el odds de ratio no es buena aproximación para el riesgo relativo. **Cuando el suceso es frecuente se recomienda usar el riesgo relativo.**

ERROR ESTANDAR Y INTERVALOS DE CONFIANZA DEL OR Y RR:

El valor del odds ratio está limitado en un extremo, no pudiendo ser negativo, y vale 0 cuando o bien no hay sucesos en el primer grupo ($a = 0$) o en el segundo grupo todos los casos presentan el suceso ($d = 0$). Sin embargo no está limitado su valor superior, pudiendo tomar cualquier valor positivo, por lo que tiene una distribución asimétrica. El **logaritmo del odds ratio**, en cambio puede tener cualquier valor (positivo o negativo), y tiene una distribución simétrica que es aproximadamente normal; de ahí que se utilice esta transformación tanto para su representación gráfica como para el cálculo de los intervalos de confianza. El error estándar del logaritmo del odds ratio se estima como:

$$Error(Ln\ OR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

$$Error(Ln\ RR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+c} + \frac{1}{b} - \frac{1}{b+d}}$$

Cuando calculamos el Riesgo Relativo debemos expresar si dicho riesgo es diferente de 1. Si al construir al 95% intervalo de confianza el intervalo no incluye el valor 1 concluimos que el riesgo es estadísticamente significativo $p < 0.05$. Si el 99% intervalo de confianza no incluye el valor 1, el riesgo relativo es significativo $p < 0.01$.

Si el riesgo relativo fuese menor de 1 y su intervalo de confianza también, estaríamos ante la presencia de un factor de protección.

El cálculo del intervalo de confianza del riesgo relativo y del odds ratio es fundamental al realizar el análisis de cualquier estudio. Dicho cálculo nos indica no solo la dirección del efecto, sino la significancia estadística, si el intervalo no engloba el valor 1 y la precisión del intervalo que está directamente relacionada con el tamaño muestral del estudio.

En nuestro ejemplo:

$$Error(Ln OR) = \sqrt{\frac{1}{100} + \frac{1}{70} + \frac{1}{160} + \frac{1}{398}} = 0.1818$$

$$Error(Ln RR) = \sqrt{\frac{1}{100} - \frac{1}{100 + 160} + \frac{1}{70} - \frac{1}{70 + 398}} = 0.1353$$

Intervalo de confianza:

El logaritmo natural de **RR** es 0.9439, así: $0.9439 \pm 0.1353 \cdot 1.96 = [0.6787, 1.2090]$. El intervalo de confianza al 95% se calcularía de la siguiente manera:

$$[e^{0.6787}, e^{1.2090}] = [1.97, 3.35]$$

Para el OR el logaritmo natural es 1.2677, así: $1.2677 \pm 0.1818 \cdot 1.96 = [0.9114, 1.6240]$. El intervalo de confianza al 95% se calcularía:

$$[e^{0.9144}, e^{1.6240}] = [2.49, 5.07]$$

ESTUDIOS CASO-CONTROL:

Se caracterizan porque se estudian dos muestras, una de ellas constituida por sujetos que presentan el suceso (en nuestro ejemplo, infarto) y la otra por sujetos que no tienen el suceso, estimándose para ambas muestras la proporción de sujetos que tienen el factor cuya asociación se investiga (en nuestro ejemplo, mal control de la hipertensión).

En los diseños caso-control no se puede calcular el riesgo relativo, pero sí el odds ratio. En general los diseños caso-control son superiores, tanto en términos de potencia estadística como de precisión en la estimación del odds ratio, frente a los diseños "naturales" en los que únicamente se fija el tamaño de muestra global. Por ejemplo:

	Hipertensión		Totales
	Mal control	Buen Control	
Infarto	214	150	364
No infarto	128	236	364
Totales	342	386	728

Si se efectúa un estudio caso-control y se seleccionan 364 pacientes hipertensos que no tuvieron infarto y 364 que sí lo tuvieron, y si mantenemos la consistencia con los datos de la primera tabla, es de esperar una proporción de $10 / 17 = 58.8 \%$ (1ª tabla, infarto) de pacientes con mal control de la hipertensión, es decir 214 pacientes de los 364 ($0.588 * 364 = 214$). Mientras que en la segunda muestra, es de esperar una proporción de $250 / 711 = 35.2 \%$ (1ª tabla, no infarto), es decir 128 pacientes ($0.352 * 364 = 128$). Y se puede comprobar que el odds ratio no ha variado, sigue siendo 2.6.

ESTUDIOS DE COHORTE

Para estudiar dos muestras de pacientes, con y sin el factor (mal control de la hipertensión) cuya asociación con el suceso (infarto) se investiga.

Seleccionamos entonces dos muestras de 364 pacientes, una con buen y otra con mal control de su hipertensión. Suponiendo también que los resultados sean coherentes con nuestra primera tabla, es de esperar una proporción de $10 / 260 = 3.8 \%$ (1ª tabla, mal control de la hipertensión) de pacientes con infarto en el grupo de buen control y de $7 / 468 = 1.5 \%$ (1ª tabla, buen control de la hipertensión). Por tanto $0.038 * 364 = 13.8 \approx 14$ en pacientes con mal control y $0.015 * 364 = 5.46 \approx 5$.

	Hipertensión		Totales
	Mal control	Buen Control	
Infarto	14	5	19
No infarto	350	359	709
Totales	364	364	728

En general los estudios de cohorte son superiores, tanto en términos de potencia estadística como de precisión en la estimación del odds ratio, frente a los diseños "naturales" en los que únicamente se fija el tamaño de muestra global, pero son inferiores a los estudios caso-control.

NÚMERO NECESARIO DE PACIENTES A TRATAR (NNT):

Evidentemente las implicaciones clínicas del valor absoluto del riesgo son muy importantes, de ahí que haya cobrado gran auge la utilización de un indicador de muy fácil interpretación, el denominado Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT).

Si el riesgo en el primer grupo es del 20 % y en el segundo es del 15 %, la reducción absoluta del riesgo de un grupo frente al otro es del 5 %. Quiere esto decir que en promedio, si utilizamos en 100 pacientes la segunda terapia, habremos logrado prevenir 5 sucesos frente a si hubiéramos utilizado la primera terapia. Luego ¿cuántos pacientes habrá que tratar para prevenir un suceso? Es obvio que el número necesario de pacientes a tratar para prevenir un suceso es 20 (aplicando una sencilla "regla de tres"), y se calcula como:

$$NNT = \frac{1}{\text{Reducción absoluta del riesgo}}$$

El intervalo de confianza para el NNT se calcula invirtiendo los valores del intervalo de confianza para la reducción absoluta de riesgo. El error estandar al tratarse de una diferencia de proporciones es:

$$\text{Error Estandar de la reducción absoluta del riesgo} = \sqrt{\left(p_1 \cdot \frac{1-p_1}{n_1}\right) + \left(p_2 \cdot \frac{1-p_2}{n_2}\right)}$$

Donde p1 y p2 son tasas del suceso observadas en cada grupo y n1, n2 los tamaños correspondientes.



ASOCIACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN EN
REUMATOLOGÍA DE LA MARINA BAIXA

Si está interesado contacte con nosotros

contacta@airemb.es

www.airemb.es