

Epidemiología básica. Material docente para prácticas en Ciencias de la Salud



Nápoleón Pérez Farinós
Julia Wärnberg
Juana M^a Santos Sancho
M^a Julia Ajejas Bazán
Ana López de Andrés
Jéssica Pérez López
Juan Carlos Benavente Marín
Rita Pilar Romero Galisteo
Raquel Cueto Galán
Romana Albaladejo Vicente
M^a. Rosa Rita Villanueva Orbáiz
Paloma Astasio Arbiza
Javier Barón López
Rodrigo Jiménez García
Isabel Jiménez Trujillo
Luis Sordo del Castillo
Trinidad Lucía Cea Soriano
Ángela Patricia Morales Cerchiaro
Sara Sanz Rojo
Valentín Hernández Barrera
David Martínez Hernández
Paloma Ortega Molina
M^a Elisa Calle Purón
M^a Teresa Hedo Prieto



EPIDEMIOLOGÍA BÁSICA. MATERIAL DOCENTE PARA PRÁCTICAS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Napoleón Pérez Farinós
Julia Wärnberg
Juana M^a Santos Sancho
M^a Julia Ajejas Bazán
Ana López de Andrés
Jéssica Pérez López
Juan Carlos Benavente Marín
Rita Pilar Romero Galisteo
Raquel Cueto Galán
Romana Albaladejo Vicente
M^a. Rosa Rita Villanueva Orbáiz
Paloma Astasio Arbiza
Javier Barón López
Rodrigo Jiménez García
Isabel Jiménez Trujillo
Luis Sordo del Castillo
Trinidad Lucía Cea Soriano
Ángela Patricia Morales Cerchiaro
Sara Sanz Rojo
Valentín Hernández Barrera
David Martínez Hernández
Paloma Ortega Molina
M^a Elisa Calle Purón
M^a Teresa Hedo Prieto

- © Napoleón Pérez Farinós
- © Julia Wörnberg
- © Juana M^a Santos Sancho
- © M^a Julia Ajejas Bazán
- © Ana López de Andrés
- © Jéssica Pérez López
- © Juan Carlos Benavente Marín
- © Rita Pilar Romero Galisteo
- © Raquel Cueto Galán
- © Romana Albaladejo Vicente
- © M^a. Rosa Rita Villanueva Orbáiz
- © Paloma Astasio Arbiza
- © Javier Barón López
- © Rodrigo Jiménez García
- © Isabel Jiménez Trujillo
- © Luis Sordo del Castillo
- © Trinidad Lucía Cea Soriano
- © Ángela Patricia Morales Cerchiaro
- © Sara Sanz Rojo
- © Valentín Hernández Barrera
- © David Martínez Hernández
- © Paloma Ortega Molina
- © M^a Elisa Calle Purón
- © M^a Teresa Hedo Prieto
- © Epidemiología Básica. Material docente para prácticas

Portada: Kjpargeter - Freepik.com

ISBN papel: en trámite.

Impreso en España. 2018.

Editado por Bubok Publishing S.L.

Autores

NAPOLEÓN PÉREZ-FARINÓS

Departamento de Salud Pública y Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

JULIA WÄRNBERG

Departamento de Enfermería y Podología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga.

JUANA M^a SANTOS SANCHO

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

M^a JULIA AJEJAS BAZÁN

Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid.

ANA LÓPEZ DE ANDRÉS

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública Inmunología y Microbiología Médica, Enfermería y Estomatología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

JESSICA PÉREZ LÓPEZ

Departamento de Enfermería y Podología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga.

JUAN CARLOS BENAVENTE MARÍN

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA).

RITA PILAR ROMERO GALISTEO

Departamento de Fisioterapia y Terapia Ocupacional. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga.

RAQUEL CUETO GALÁN

Departamento de Salud Pública y Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

ROMANA ALBADALEJO VICENTE

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

M^a ROSA RITA VILLANUEVA ORBAIZ

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

PALOMA ASTASIO ARBIZA

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

JAVIER BARÓN LÓPEZ

Departamento de Salud Pública y Psiquiatría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Málaga.

RODRIGO JIMÉNEZ GARCÍA

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública Inmunología y Microbiología Médica, Enfermería y Estomatología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

M^a ISABEL JIMÉNEZ TRUJILLO

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública Inmunología y Microbiología Médica, Enfermería y Estomatología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

LUIS SORDO DEL CASTILLO

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

TRINIDAD LUCÍA CEA SORIANO

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

ÁNGELA PATRICIA MORALES CERCHIARO

Graduada en Nutrición Humana y Dietética. Universidad Complutense de Madrid.

SARA SANZ ROJO

Graduada en Nutrición Humana y Dietética. Universidad Complutense de Madrid.

VALENTÍN HERNÁNDEZ BARRERA

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública Inmunología y Microbiología Médica, Enfermería y Estomatología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

M^a TERESA HEDO PRIETO

Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Índice

Introducción	9
Unidad 1. Tipos de diseños de investigación.....	11
Ejercicios Unidad 1.....	21
Unidad 2. Medidas de frecuencia de la enfermedad.....	27
Ejercicios Unidad 2	31
Unidad 3. Medidas de asociación e impacto	37
Ejercicios Unidad 3	45
Unidad 4. Pruebas diagnósticas. Cribado.....	49
Ejercicios Unidad 4.....	59
Soluciones.....	63
Soluciones Unidad 1	63
Soluciones Unidad 2	65
Soluciones Unidad 3	69
Soluciones Unidad 4.....	73

Introducción

Este material docente tiene como objetivo principal la resolución de supuestos prácticos en epidemiología básica. Está dividido en cuatro módulos: tipos de estudios de investigación, medidas de frecuencia de la enfermedad, medidas de asociación e impacto, y comportamiento de pruebas diagnósticas y cribado.

Cada unidad contiene un resumen teórico de los contenidos con el objetivo de que sirva de repaso de los principales conceptos; este resumen está acompañado por ejemplos prácticos que sirven de apoyo para resolver los ejercicios presentados posteriormente.

Además, en cada unidad se proponen ejercicios prácticos para que sean resueltos por los alumnos. Los ejercicios están basados en estudios de investigación reales, ya publicados, de los que ofrece la referencia bibliográfica completa para que los alumnos puedan buscarlos y leerlos.

Este material docente está dirigido principalmente a estudiantes de ciencias de la salud en cualquiera de sus áreas pero es válido también para cualquier profesional que se inicie en la epidemiología.

La comprensión de los conceptos en epidemiología básica es fundamental para poder afrontar los problemas que en epidemiología aplicada se dan en la vida real en cualquiera de los ámbitos de la salud, de una forma metodológicamente rigurosa. En ese rigor se halla la garantía de un enfoque adecuado para la resolución de dichos problemas.

Los autores

Unidad 1. Tipos de diseños de investigación

A la hora de plantear un estudio de investigación hay que tener en cuenta que existen diferentes diseños o modelos de planteamiento del mismo, y que no todos ellos sirven o son igual de adecuados para todos los trabajos. Es decir, no se debe utilizar cualquier modelo de estudio para cualquier investigación.

Antes de decidir qué tipo de diseño se va a realizar es muy importante tener en cuenta algunos aspectos:

- Han de determinarse con claridad los objetivos de la investigación, y las preguntas a las que pretende responder.
- Han de conocerse los recursos y el tiempo de los que se dispone.
- Hay que ser realista a la hora de saber qué cantidad y tipo de información puede ser obtenida.

Con esta fase preliminar cumplida, lo siguiente es decidir qué diseño de estudio se va a emplear. Para ello es fundamental conocer qué tipos de estudios existen, sus principales características, y sus ventajas e inconvenientes. Una vez decidido esto, es conveniente hacer una planificación lo más minuciosa posible, incluyendo las fases previas, el trabajo de campo y el análisis de los resultados.

Clasificación de estudios de investigación.

Los diferentes diseños pueden clasificarse en función de varios criterios.

Según la finalidad para la que van a ser realizados, hablaremos de estudios descriptivos y analíticos.

- a) Estudios descriptivos: tienen como objetivo el estudio de la frecuencia y distribución de un fenómeno o enfermedad. Describen el fenómeno en relación con variables de persona, lugar y tiempo, generando información útil para formular hipótesis o para la planificación de los servicios sanitarios. Por ejemplo, si el objeto de estudio es una enfermedad, los estudios descriptivos intentarán responder a preguntas como “¿quién la padece?”, “¿dónde se padece?” y “¿cuándo se padece?”.

Los más importantes son los Estudios Transversales, los Estudios Correlacionales o Ecológicos y la Notificación de casos.

- b) Estudios analíticos: en estos estudios se pretende establecer o evaluar la presencia de asociaciones o diferencias entre los factores o situaciones en estudio, ya sean factores de riesgo, medicamentos, actuaciones, etc. Es decir, en el ejemplo anterior, estos estudios intentarían responder de forma general a la pregunta “¿por qué se produce la enfermedad?”.

Según el grado de control o manipulación que el investigador tiene sobre el objeto del estudio.

- a) Estudios observacionales: el investigador no puede manipular las condiciones del estudio y se limita a observar una serie de hechos. Dentro de este grupo se encuentran los Estudios de Cohortes y los Estudios de casos y controles.
- b) Estudios de intervención o experimentales: en ellos, los investigadores pueden modificar o intervenir en mayor o menor medida sobre las condiciones en que se va a realizar el estudio. Incluyen los Ensayos Clínicos, los Ensayos Comunitarios de Intervención y los Ensayos de Campo.

Según exista seguimiento temporal o no.

- a) Estudios longitudinales: existe seguimiento temporal.
- b) Estudios transversales: no existe seguimiento temporal. No tienen direccionalidad; tanto la exposición como el efecto se miden en el mismo momento temporal.

Según la dirección de seguimiento temporal (en los longitudinales).

- a) Prospectivos: seguimiento hacia adelante en el tiempo. Se consideran solo eventos que se producen desde el inicio del estudio.
- b) Retrospectivos: el seguimiento es hacia atrás. Se estudian hechos ocurridos antes del comienzo del estudio.

Estudios transversales.

Se trata de estudios en los que en una muestra se valoran diferentes enfermedades y características, así como la exposición a uno o varios factores de riesgo en un momento determinado. No tienen direccionalidad, no hay seguimiento temporal.

Suelen ser estudios descriptivos, aunque en función de su diseño pueden usarse con finalidad analítica.

Su característica fundamental es que es un estudio de corte, en el que las enfermedades y las exposiciones se observan de forma simultánea e instantánea, en un momento del tiempo, sin que se haga un seguimiento en el mismo.

Ha de seleccionarse una muestra a partir de la población que desea estudiarse. El método de selección y el tamaño de la muestra son fundamentales para el diseño del estudio.

Los resultados de este tipo de estudios pueden ser muy útiles para la planificación de los servicios sanitarios en aspectos como identificación de marcadores de riesgo, valoración de determinantes de salud o identificación de grupos que necesitan cuidados especiales.

Son muy empleados en grandes encuestas de salud o en estudios de seroprevalencia.

Principales ventajas de los estudios transversales:

- Pueden estudiarse varias enfermedades o factores de exposición en un solo estudio.
- Suelen requerir poco tiempo de realización.
- Tienen menor coste que otros diseños.
- Son útiles para estudiar enfermedades de larga duración (crónicas) y frecuentes en la colectividad (p.e. reumatismos, diabetes, obesidad).
- No presentan problemas éticos importantes en su realización.

Principales inconvenientes de los estudios transversales:

- Debido a la falta de secuencia temporal no puede saberse por el propio estudio si la exposición al factor precede a la enfermedad o viceversa.
- No son útiles para enfermedades poco prevalentes, pues en el momento del corte habrá pocos casos.
- Puede existir el llamado sesgo de supervivencia, es decir, que los casos observados sean precisamente aquellos que han tenido una mayor supervivencia, y por lo tanto no sean representativos de todos los casos.

Estudios ecológicos.

Estos estudios utilizan datos no de individuos, sino de poblaciones, generalmente países, o regiones dentro de un mismo país. Se compara la frecuencia de una enfermedad y una exposición en un mismo momento de tiempo. Describen la enfermedad en la población en relación a variables de interés como puede ser la edad, el consumo de alcohol, de tabaco, etc.

Son útiles cuando no se dispone o resulta difícil obtener información a nivel individual, como ocurre, por ejemplo, al estudiar la relación entre el consumo de cerveza por persona y la incidencia de cáncer de recto. Otro ejemplo, sería la asociación entre los ingresos económicos medios y las tasas de mortalidad por cáncer, o la relación entre el nivel de contaminación ambiental y la incidencia de enfermedades respiratorias en municipios, países, etc.

Son estudios muy rápidos, económicos y fáciles de realizar, pero tienen el inconveniente de que las conclusiones solo se refieren a las poblaciones y no a los individuos, por lo que no es posible obtenerlas acerca de la exposición del individuo y el riesgo de sufrir la enfermedad. El sesgo o falacia ecológica consiste precisamente en obtener conclusiones inadecuadas a nivel individual, basadas en datos poblacionales. Otra gran limitación de los estudios ecológicos es la incapacidad para controlar por variables potencialmente confusoras.

No sirven para evaluar hipótesis etiológicas, pero con frecuencia pueden conducir a formularlas.

Un tipo especial dentro de este tipo de estudios lo constituyen los Modelos Multinivel o Modelos Jerárquicos, que se basan en el hecho y la aceptación de que los individuos de una población pueden agruparse en diferentes grupos de agregación en distintos niveles o jerarquías.

Notificación de casos.

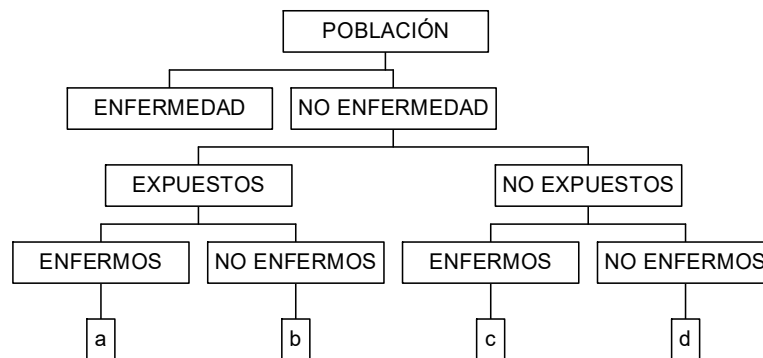
La notificación de casos es el tipo más sencillo de estudio descriptivo. Son muy habituales en las revistas sanitarias, y a veces proporcionan los primeros datos para describir una enfermedad.

Describen la experiencia de un paciente o un grupo de pacientes con una misma enfermedad que presentan alguna característica o evolución clínica relevante.

Como en el resto de estudios descriptivos, el estudio de un caso clínico o de una serie de ellos puede conducir a la generación de hipótesis etiológicas.

Estudios de cohortes.

En los estudios de cohortes una población (que se halla libre de la enfermedad o problema de salud que es objeto del estudio) es seleccionada y clasificada en dos grupos (expuestos y no expuestos) en función de que presenten o no una determinada característica o factor de exposición. Estos sujetos son objeto de seguimiento durante un período de tiempo para observar con qué frecuencia aparece la enfermedad estudiada en cada uno de los grupos.



Se trata de estudios longitudinales y prospectivos: la observación parte de un factor de riesgo y se realiza un seguimiento en el tiempo hacia el momento en que se produce la enfermedad: va desde la exposición hacia el efecto.

Ejemplo 1.1. Se realiza un estudio para observar la posible relación entre un factor de exposición, el consumo de tabaco, y una enfermedad, el cáncer de pulmón. Para ello se seleccionan las dos cohortes, la de expuestos (1.200 individuos que fuman) y la de no expuestos (1.000 individuos que no fuman), y se observan durante un tiempo determinado (20 años). Tras ese tiempo se analizan los resultados, y se encuentra que entre los fumadores, 30 contrajeron cáncer de pulmón, y entre los no fumadores, la enfermedad se produjo en 5.

Su análisis se realiza calculando las incidencias de enfermedad en las cohortes de expuestos y de no expuestos. Pueden calcularse el riesgo atribuible, el riesgo relativo, y la fracción etiológica del riesgo (ver Unidad 2).

		Enfermos (cáncer de pulmón)		
		Sí	No	
Fumadores	Sí	30	1170	1200
	No	5	995	1000
		35	2165	2200

Son útiles para comprobar hipótesis etiológicas y también para determinar la efectividad de medidas preventivas.

Principales ventajas de los estudios de cohortes:

- Los sujetos del estudio se seleccionan a partir de la exposición, antes de que se produzca la enfermedad, lo que permite establecer la secuencia temporal entre la exposición al factor y la aparición de la enfermedad.
- Permiten describir la historia natural de la enfermedad.
- Permiten medir la exposición de forma repetida en el tiempo, y de ese modo, valorar los cambios que se producen en la exposición.
- Permiten el cálculo directo de la incidencia en el grupo expuesto y no expuesto.
- Pueden ser estudiados varios efectos (enfermedades) de la exposición a un solo factor.
- Permiten el estudio de factores de exposición poco frecuentes, difíciles de encontrar en estudios de casos y controles.

Principales inconvenientes de los estudios de cohortes:

- Son estudios de elevado coste y larga duración. Esto, además, dificulta la retención de los participantes en el estudio.
- Son poco útiles para el estudio de enfermedades poco frecuentes.
- Se trata de estudios difícilmente reproducibles.
- Están sometidos a diversos sesgos, entre los que destaca la pérdida de sujetos en el seguimiento (muerte por otras causas, falta de interés, migración), debido a la larga duración.

Existe un tipo de estudio de cohortes retrospectivas en el que tanto la exposición como la enfermedad se produjeron antes de iniciar el estudio. En este caso se intenta reconstruir el seguimiento de los miembros de la cohorte a partir de información existente en registros previos, como por ejemplo historias clínicas, registros de enfermedades, etc. El análisis se realiza del mismo modo que con cohortes prospectivas. Su principal limitación es, por lo tanto, la disponibilidad y la calidad de las fuentes de información.

El estudio de cohortes prospectivo es el tipo de diseño observacional que más se parece a un estudio experimental, y por ello es el más utilizado cuando se pretende hacer inferencias causales.

Estudios de casos y controles.

En los estudios de casos y controles se selecciona un grupo de individuos que padecen una enfermedad determinada (grupo de casos), y otro en el que dicha enfermedad está ausente (grupo de controles). En ambos grupos se recoge información sobre la exposición previa a uno o más factores que se sospecha que están relacionados con la enfermedad. De ese modo se confecciona una tabla con la distribución de la exposición tanto en los casos como en los controles.

Son estudios muy empleados en la investigación de factores asociados con enfermedades no transmisibles, tales el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, aunque cada vez se usan más también en el estudio de enfermedades transmisibles y en evaluación de intervenciones y programas de salud.

Son estudios longitudinales retrospectivos: la enfermedad ya está presente cuando comienza el estudio, y el seguimiento va “hacia atrás” en el tiempo.

		Enfermos		
		Sí(Casos)	(No)Controles	
Expuestos	Sí	a	b	y_1
	No	c	d	Y_0
		X_e	X_0	y

Van del efecto a la causa: los casos y los controles se seleccionan en función de un efecto (enfermedad), y luego se estudian los posibles factores causales. Son útiles en la exploración inicial de hipótesis de causalidad.

En estos estudios es de especial importancia el procedimiento de selección de los casos y los controles.

Ejemplo 1.2. Se pretende estudiar la posible relación entre una enfermedad (fibroadenoma de mama) y un factor de exposición (consumo de anticonceptivos orales). Para ello se seleccionan 100 mujeres que padecen la enfermedad (casos), y otras 100 que no la tienen (controles), y en todas ellas se investiga el consumo previo de alcohol. Los individuos nos quedarán clasificados en la siguiente tabla:

		Enfermedad (Miocardiopatía dilatada)		
		Sí(Casos)	(No)Controles	
Alcohol	Sí	47	38	85
	No	53	62	115
		100	100	200

El análisis de estos estudios se realiza estimando el riesgo relativo a través del cálculo de la odds ratios, OR (ver Unidad 2).

Principales ventajas de los estudios de casos y controles:

- Su coste es relativamente bajo, menor que el de los estudios de cohortes.
- Suelen ser de corta duración, también menor que la de los estudios de cohortes.
- Son útiles para estudiar enfermedades poco frecuentes o con largos períodos de latencia.
- Son estudios de fácil reproductividad.
- Permiten el estudio de varios factores de riesgo para una misma enfermedad.

Principales inconvenientes de los estudios de casos y controles:

- Es fácil que se produzcan sesgos, sobre todo en la selección de los grupos de casos y controles y en la recogida de información.
- Es difícil establecer la secuencia temporal entre la exposición y la enfermedad.
- No son estudios adecuados para comprobar hipótesis de causalidad.
- No puede determinarse la incidencia de una enfermedad, sólo medidas de efecto (OR).
- No son útiles para estudiar exposiciones poco frecuentes.

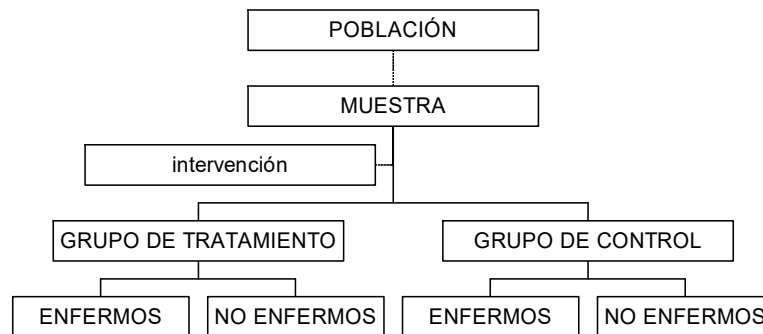
Estudios de intervención o experimentales.

Los estudios experimentales son aquellos en los que el investigador no se limita a observar, sino que puede modificar o intervenir sobre las condiciones en que se va a hacer el estudio. Podrían definirse como estudios de cohortes en los que la exposición es decidida y asignada por el investigador, evaluándose su efecto posteriormente. Los estudios experimentales constituyen el paradigma de los estudios de investigación.

Por motivos éticos, este tipo de estudios únicamente tienen aplicación para evaluar el efecto de exposiciones potencialmente terapéuticas o preventivas.

Dentro de los estudios experimentales puros los más importantes son los ensayos clínicos. Son estudios en los que una vez seleccionada la muestra, los individuos se distribuyen en dos grupos, en función de que se realice o no la intervención (p.e., la asignación de un tratamiento), observándose luego los resultados.

La selección de los individuos debe hacerse en función de unos criterios de inclusión, que deben ser adecuados para que se cumplan los objetivos del estudio.



Se trata de estudios longitudinales prospectivos cuya utilidad fundamental es la de evaluar la eficacia de una intervención, ya sea preventiva, curativa o rehabilitadora.

En un ensayo clínico es fundamental tener muy en cuenta los aspectos éticos, debiendo ser aceptado por un Comité Ético, y además los sujetos deben consentir expresamente su participación mediante el consentimiento informado.

La principal característica es la aleatorización, o lo que es lo mismo, la asignación aleatoria de los sujetos incluidos en el estudio a los diferentes grupos, de intervención o control. Esto implica que cada individuo tiene la misma probabilidad de recibir cada una de las posibles intervenciones. Debe intentarse que los grupos de intervención y control sean lo más parecidos posible al comienzo de la investigación.

También es importante el efecto placebo, que hace referencia al efecto psicológico de una medicación independiente de su efecto farmacológico. Es decir, que determinados individuos notifican una respuesta favorable ante una intervención independientemente del efecto fisiológico que ésta tenga. De este modo, en ensayos de medicamentos el grupo control recibe un placebo, de apariencia idéntica a la del producto activo pero sin su propiedad farmacológica.

Un factor que puede influir en la evaluación de la respuesta es el conocimiento de los individuos del estatus de exposición (p.e., que el paciente sepa si está tomando o no el tratamiento estudiado). Para evitar o reducir estos sesgos se utilizan las técnicas de enmascaramiento o “de ciego”:

- Simple ciego: el sujeto desconoce si pertenece al grupo de intervención o al grupo control, dato que sí conoce el investigador.
- Doble ciego: ni el sujeto ni el investigador conocen el estatus de exposición.

- Triple ciego: es como el doble ciego, pero además otras personas desconocen el estatus de exposición (p.e., las personas que realizan el análisis estadístico).

En los estudios experimentales es fundamental el seguimiento de los grupos, ya que los cambios (p.e., pérdidas de seguimiento) pueden afectar a la validez del estudio.

Existe otra modalidad de estudio que es el Ensayo Clínico Cruzado, en el que a ambos grupos de pacientes se les realiza la intervención y la no intervención (por ejemplo, un placebo), pero de forma secuencial; es decir, se aleatoriza el orden en que cada grupo va a recibir las intervenciones.

Ejemplo 1.3. Se desea estudiar el efecto de un medicamento (atorvastatina) sobre los niveles de colesterol sérico en individuos que tienen estos valores elevados. Para ello se seleccionan dos grupos de individuos. A los incluidos en el grupo donde se aplica la intervención se les administra el fármaco que se quiere estudiar, y a los del otro grupo, se les administra un placebo. Posteriormente se comparan los resultados (los niveles de colesterol) en ambos grupos.

El análisis de estos estudios consiste en la evaluación de los resultados del estudio, comparando éstos en los grupos de intervención y control. Suele calcularse el riesgo de enfermedad, generalmente a partir del riesgo relativo.

Se pueden elaborar conclusiones sobre el efecto de la intervención: poner de manifiesto la efectividad de un tratamiento, o de una medida preventiva, o determinar el papel del factor de riesgo estudiado.

En el análisis de los ensayos clínicos debe evaluarse especialmente el papel del azar y de los posibles sesgos que justifiquen explicaciones alternativas a los resultados obtenidos.

Principales ventajas de los estudios experimentales:

- Son los que proporcionan la mejor evidencia de una relación causa - efecto.
- Dan ocasión de controlar el factor de estudio y la posible influencia de sesgos.
- Son ideales para poner a prueba la eficacia de programas de tratamiento.

Principales inconvenientes de los estudios experimentales:

- Suelen ser caros y requerir mucho tiempo para su realización.
- Los límites éticos impiden que muchas preguntas puedan ser abordadas mediante esos estudios.
- Se llevan a cabo en muestras muy seleccionadas, por lo que se dificulta la generalización.

- Cuando las intervenciones son muy rígidas o están muy estandarizadas pueden diferir bastante de la práctica habitual, lo cual también disminuye la capacidad de generalización.

Diseños alternativos.

Frente a los diseños considerados como clásicos, se han ido introduciendo otros que responden a situaciones particulares, y muchas veces basados en los tipos de estudios ya conocidos. Es el caso de los llamados diseños híbridos, en los que se parte de un estudio de cohortes. En estos diseños se pretende maximizar la información obtenida a partir de los estudios de cohortes, minimizando su coste.

Estudios de casos y cohortes.

Consiste en seleccionar a una fracción de todos los componentes de la cohorte original, que funcionan como controles, y además estudiar a todos los casos producidos fuera de este subgrupo. La selección de esa subcohorte se realiza generalmente mediante muestreo aleatorio simple. De este modo no es necesario analizar la información de todos los individuos libres de enfermedad, lo que reduce los costes del estudio.

Estudios de casos y controles anidados en una cohorte.

Estos estudios consisten en recoger todos los casos de enfermedad observados en la cohorte, y uno o más controles apareados con los casos según su tiempo de seguimiento. Este emparejamiento supone que sólo se ha de considerar la información de los controles hasta la fecha de diagnóstico de su caso correspondiente. En este caso, un control podría, con el paso del tiempo, llegar a convertirse en caso.

Estudios Case-Crossover

Los estudios case-crossover fueron introducidos por Maclure en el año 1991, y tratan de estudiar el riesgo de que se produzca un suceso agudo tras la exposición a un factor de riesgo transitorio. El argumento para estos estudios es que si existen factores de riesgo precipitantes, estos factores deberían aparecer mucho más frecuentemente durante un período inmediatamente anterior a la enfermedad. Estos estudios tratan de responder a la pregunta “¿estaba el paciente haciendo algo no habitual justo antes de que se produjera el suceso?”. Un ejemplo típico es el consumo de alcohol (exposición transitoria) sobre el riesgo inmediato de sufrir un infarto de miocardio.

Para responder a una pregunta de ese tipo, se necesita disponer de información de control sobre lo que se considera “no habitual”, es decir, comparar la actividad del individuo justo antes de la enfermedad, con la actividad “habitual”, pero en lugar de comparar unos individuos con otros, cada individuo es su propio control. De ese modo, para cada individuo se tiene una parte o período “de caso” (la exposición del individuo en el tiempo inmediatamente anterior a que se produzca el evento), y un período o componente “de control”, correspondiente a la exposición habitual del individuo cuando no ha sufrido el suceso.

Ejercicios Unidad 1.

EJERCICIO 1.1.

Leer el artículo siguiente, y responder a las preguntas.

Pérez-Farinós N, Villar-Villalba C, López Sobaler AM, Dal Re Saavedra MÁ, et al. The relationship between hours of sleep, screen time and frequency of food and drink consumption in Spain in the 2011 and 2013 ALADINO: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2017;17(1):33. doi: 10.1186/s12889-016-3962-4

1. ¿Qué tipo de estudio es?
2. ¿Cuáles son sus principales características?
3. ¿Es longitudinal?
4. ¿Es descriptivo o analítico?
5. ¿Utiliza alguna medida de asociación en su análisis? ¿Cuál?

EJERCICIO 1.2.

Leer el artículo siguiente, y responder a las preguntas.

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, et al. Meat consumption and mortality--results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. BMC Med. 2013;11:63. doi: 10.1186/1741-7015-11-63.

1. ¿Qué tipo de estudio es?
2. ¿Cuáles son sus principales características?
3. ¿Es longitudinal?
4. ¿Es descriptivo o analítico? ¿Es observacional o experimental?
5. ¿Utiliza alguna medida de asociación en su análisis? ¿Cuál?

EJERCICIO 1.3.

Leer el artículo siguiente, y responder a las preguntas.

Bérard AM, Bedel A, Le Trequesser R, et al. Novel risk factors for premature peripheral arterial occlusive disease in non-diabetic patients: a case-control study. PLoS One. 2013;8(3):e37882. doi: 10.1371/journal.pone.0037882.

1. ¿Qué tipo de estudio es?
2. ¿Cuáles son sus principales características?
3. ¿Es longitudinal?
4. ¿Es descriptivo o analítico? ¿Es observacional o experimental?
5. ¿Utiliza alguna medida de asociación en su análisis? ¿Cuál?

EJERCICIO 1.4.

Leer el artículo siguiente, y responder a las preguntas.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 Apr 4;368(14):1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303

1. ¿Qué tipo de estudio es?
2. ¿Cuáles son sus principales características?
3. ¿Es longitudinal?
4. ¿Es descriptivo o analítico? ¿Es observacional o experimental?
5. ¿Utiliza alguna medida de asociación en su análisis? ¿Cuál?

EJERCICIO 1.5.

Leer el artículo siguiente, y responder a las preguntas.

Nabavi SM, Jafari B, Jalali MS, Nedjat S, et al. Environmental air pollution and acute cerebrovascular complications: an ecologic study in Tehran, Iran. Int J Prev Med. 2012 Oct;3(10):723-9.

1. ¿Qué tipo de estudio es?
2. ¿Cuáles son sus principales características?
3. ¿Es longitudinal?
4. ¿Es descriptivo o analítico? ¿Es observacional o experimental?
5. ¿Utiliza alguna medida de asociación en su análisis? ¿Cuál?

Unidad 2. Medidas de frecuencia de la enfermedad

Los estudios epidemiológicos son un ejercicio de medida. Se miden las exposiciones como posibles causas de un efecto que se traduce en situaciones de salud/enfermedad.

Por ello es necesario poder medir la presencia y la distribución de las enfermedades en las poblaciones.

El primer abordaje a cualquier fenómeno pasa primariamente por CUANTIFICAR la aparición u ocurrencia de la enfermedad. Se puede medir la frecuencia de la enfermedad en una población o en una muestra. Sin embargo, en epidemiología esto tiene una utilidad limitada, porque que no se hace referencia al tamaño de la población de la que proceden los individuos.

Por eso se suelen utilizar otras formas de medir que sí contemplan el tamaño de la población u otras circunstancias, como el tiempo. Entre estos tipos de medidas generales están las razones y las proporciones.

Razón. Cociente de dos cantidades en el que el numerador NO está incluido en el denominador. Se expresa como el número de veces que el numerador es mayor que el denominador.

Ejemplo. En una facultad se imparten dos grados. En el Grado en Podología hay 300 estudiantes, y en el de Enfermería, 200. La razón de estudiantes de Podología frente a los de Enfermería es:

$$\text{Razón} = \frac{\text{Podología}}{\text{Enfermería}} = \frac{300}{200} = 1,5$$

Proporción. Cociente de dos cantidades en el que el numerador SÍ está incluido en el denominador.

Ejemplo. Proporción de mujeres en la población española en 2017:

$$\text{Proporción} = \frac{\text{mujeres}}{\text{mujeres} + \text{hombres}} = \frac{23.711.009}{23.711.009 + 22.838.035} = 0,509$$

Un porcentaje es una proporción multiplicada por 100 (50,9 % de mujeres).

Tasa. Mide la magnitud de cambio de un parámetro por unidad de cambio de otro. Es un tipo especial de razón o de proporción que incluye una medida de tiempo en el denominador. Por tanto, la tasa es una medida de cambio que permite medir la “velocidad” de aparición de un evento.

Dentro de las medidas específicas de frecuencia se encuentran la prevalencia y la incidencia.

2.1 Prevalencia.

Es la proporción de sujetos que están afectados por la enfermedad en un momento dado y en una determinada población. Incluye todos los casos, tanto los casos nuevos, los que se han producido recientemente, como los antiguos, los que existían previamente. Puede expresarse como un porcentaje si se multiplica por 100.

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de casos totales}}{\text{población total}}$$

La prevalencia es como una fotografía que muestra lo que está pasando en un momento determinado. Suele calcularse en estudios transversales.

Ejemplo 2.1. En una población de 25.500 habitantes, a fecha de 31 de enero de 2018 hay 1990 personas diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 2. Por lo tanto, la prevalencia de diabetes tipo 2 en esa población y en esa fecha es del 7,8 %:

$$P = \frac{1990}{25.000} = 0,078$$

2.2. Incidencia.

Las medidas de incidencia reflejan la aparición de casos nuevos de una enfermedad, sin tener en cuenta los que ya existían. Además, como referencia no se toma a la población total, sino a la población en riesgo; por lo tanto, los que ya tienen la enfermedad, o los que, por algún motivo, no pueden contraerla, no se incluyen en el denominador. Se emplean habitualmente la incidencia acumulada y la densidad o tasa de incidencia.

Incidencia acumulada (IA). Es la proporción de personas de una población que contrae una enfermedad en un período de tiempo definido. El tiempo NO está incluido en la fórmula. Puede ser la IA en 1 año, en 2 años, en 6 meses, o en el tiempo que sea.

$$\text{IA (en un período de tiempo)} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de casos nuevos en ese período de tiempo}}{\text{población total en riesgo en ese período de tiempo}}$$

Es importante recalcar que en la población del denominador solo incluye a los individuos libres de enfermedad al inicio del período de tiempo considerado. Es decir, tampoco incluirá a los que ya tenían la enfermedad.

Ejemplo 2.2. En una población de 100.000 personas, se diagnostican 856 úlceras pépticas durante los años 2015, 2016 y 2017. De esa población, 1.240 ya tenían úlcera diagnosticada a fecha de 1/1/2015. La IA de úlcera gástrica de 2015 a 2017 es:

$$IA = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos nuevos de úlcera entre el 1/1/2015 y el 31/12/2017}}{\text{población libre de enfermedad el 1/1/2015}}$$

$$IA_{2015-2017} = \frac{856}{100.000 - 1.240} = 0,0087$$

Es decir, la IA de úlcera péptica entre 2015 y 2017 en esa población fue de 87 casos por cada 10.000 habitantes.

Bajo determinadas asunciones (como, por ejemplo, que no haya muertes por otras causas), la IA puede interpretarse como el RIESGO de contraer la enfermedad durante ese tiempo. También se puede expresar como un porcentaje.

Cuanto mayor sea el tiempo en el que se calcule la IA, como es lógico, esta será mayor, porque se van “acumulando” los casos.

Tasa de Incidencia o Densidad de incidencia (DI). Es la proporción de personas de una población que contrae una enfermedad, pero teniendo en cuenta el tiempo. Se tiene en cuenta que no todos los sujetos son seguidos durante el mismo tiempo, y en el denominador se suman todos los tiempos de seguimiento de todos los individuos.

El tiempo SÍ está incluido en la fórmula. Expresa la velocidad de cambio de ese evento en los sujetos expuestos al riesgo durante ese periodo de tiempo.

$$DI = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos nuevos de una enfermedad}}{\text{n}^\circ \text{ de personas} - \text{tiempo en observación}}$$

Es decir, contaría igual la observación de 100 personas durante 1 año que la observación de 50 personas durante 2 años, o 25 personas durante 4 años.

Se interpreta como cuántos casos hay por cada persona (o 100 o 1.000 personas) y año. En los ejercicios se exponen ejemplos de cómo calcular la DI.

2.3 Relación entre prevalencia e incidencia

Cuando se dice, por ejemplo, que la prevalencia de una enfermedad es alta, puede pensarse en un primer momento que se trata de una mala noticia. Sin embargo, ha de analizarse de qué depende que la prevalencia crezca o disminuya. En efecto, cuando mayor sea la presencia de casos nuevos (es decir, la incidencia), mayor será la prevalencia. Pero esta también depende de cuánto tiempo dure la enfermedad. Si la enfermedad es letal en poco tiempo, probablemente encontremos una prevalencia baja, porque los afectados mueren enseguida. Pero si la enfermedad provoca poca mortalidad, los casos seguirán acumulándose, y la prevalencia irá creciendo. Por ejemplo, si se encontrara una terapia que mejorase la supervivencia de un determinado tipo de tumor, los afectados vivirían más, y por lo tanto la prevalencia aumentaría, lo que, en ese caso, sería algo bueno.

Por tanto, la prevalencia depende tanto de los nuevos casos, la incidencia, como de la duración de la enfermedad.

Es por todo ello por lo que hay que manejar con precaución el uso de la prevalencia para estimar hipótesis sobre causalidad, en estudios analíticos.

2.4. Odds

Es una razón de dos probabilidades o proporciones. En el numerador, la probabilidad de que suceda algo. En el denominador, la complementaria de esta. Es, por tanto, una razón de probabilidades complementarias. Se pueden convertir odds en proporciones y proporciones en odds.

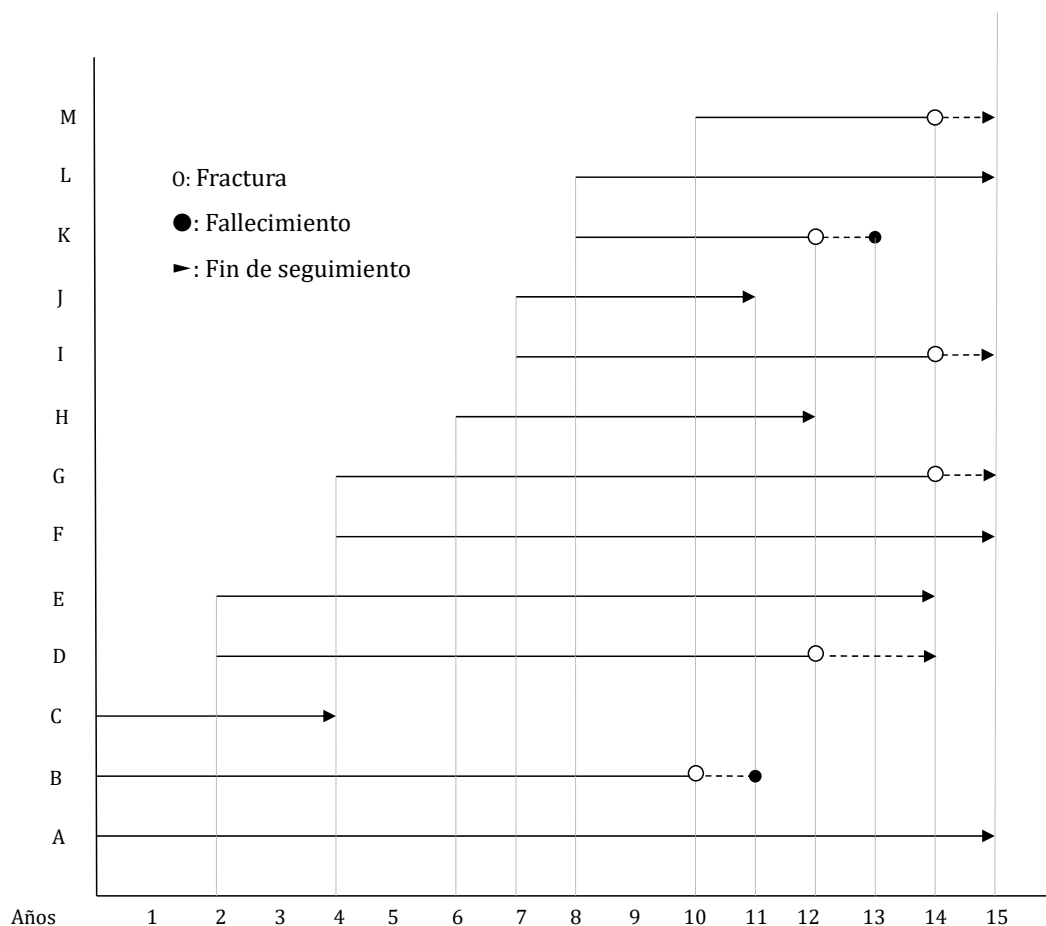
$$\text{odds} = \frac{p}{1 - p} ; p = \frac{\text{odds}}{1 + \text{odds}}$$

Ejercicios Unidad 2

EJERCICIO 2.1.

Se evalúa la asociación del consumo de leche con la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y el riesgo de fractura, en dos cohortes de hombres y mujeres. En algunas de las mujeres que tomaban más de 600 cc de leche al día, con un seguimiento de 15 años, se vieron los siguientes resultados de fracturas. Cuando se produce una fractura se detiene el seguimiento.

Basado en: *Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Warensjö Lemming E, Melhus H, Byberg L. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. BMJ 2014. 28;349:g6015.*



Calcular e interpretar:

1. La incidencia acumulada de fracturas durante todo el período de estudio.
2. La incidencia acumulada de fracturas en los 13 primeros años de estudio.
3. El número de personas-año de seguimiento. Se contabiliza hasta que finaliza el seguimiento (por fin del estudio o por abandono), o por sufrir una fractura.

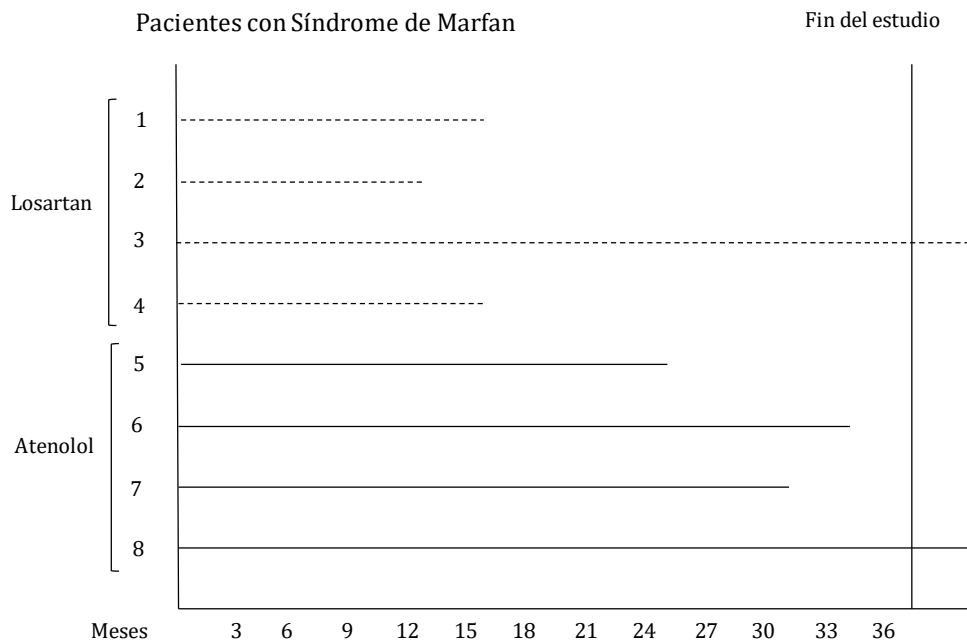
4. La densidad de incidencia de fracturas.
5. La densidad de incidencia de fracturas en los 13 primeros años de estudio.
6. Prevalencia de fracturas en el año 12 de estudio.

EJERCICIO 2.2.

El Síndrome de Marfán es una enfermedad del tejido conectivo que afecta a diferentes órganos. Su principal causa de muerte es la dilatación de la raíz aórtica. Un metaanálisis evalúa la efectividad de dos fármacos, el losartán y el atenolol en la dilatación aórtica, en el síndrome de Marfan. La disminución del ensanchamiento de la arteria aorta se considera una buena respuesta.

Basado en: *Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, Pearson GD, et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. N Engl J Med. 2014;371(22):2061-71. doi: 10.1056/NEJMoa1404731*

Después del seguimiento en meses, los resultados en 8 pacientes son los siguientes (cuando se interrumpe la línea se considera que ha habido respuesta al fármaco, en forma de disminución de la dilatación de la raíz aórtica):



Completar la siguiente tabla y responder a las preguntas:

Después de 36 meses de seguimiento	Losartán	Atenolol
Proporción de respuestas		
Incidencia Acumulada de respuestas		
Densidad de Incidencia de respuestas		

1. ¿Cuál de los fármacos le parece que puede provocar una buena respuesta?
2. ¿Qué fármaco le parece más efectivo, y por qué?

EJERCICIO 2.3.

Se evalúan las diferentes asociaciones entre la obesidad y la mortalidad por cáncer. Durante el año 1999 se diagnosticaron 400 casos nuevos de cáncer en una ciudad inglesa, que tiene una población de 20.000 personas (estimada en el 1 de julio de 1999). Al principio del año había un total de 1.600 personas con cáncer en la ciudad. Durante el año, 200 pacientes murieron de cáncer.

Basado en: *Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ 2007;335:1134-44.*

Calcular e interpretar:

1. Incidencia acumulada de cáncer durante 1999.
2. Prevalencia de cáncer el día 1 de enero de 1999.
3. Prevalencia de cáncer el día 31 de diciembre de 1999 (suponiendo que no haya muertes por otras causas).
4. La prevalencia, ¿aumenta o disminuye? ¿Por qué?

EJERCICIO 2.4.

El estudio PREDIMED estudia los efectos de la dieta mediterránea sobre la prevención de enfermedad cardiovascular en personas con riesgo. El seguimiento de 6 de los participantes entre 2004 y 2009 fue el siguiente:

- El sujeto 1 entra en el estudio en enero de 2005 y termina el mismo sin incidencias.
- El sujeto 2, comienza al inicio del estudio, en diciembre de 2004 se le diagnostica de infarto de miocardio; muere en diciembre de 2008.
- El sujeto 3, entra al inicio del estudio y el 31 de diciembre de 2006 abandona.
- El sujeto 4, se incluye en el estudio desde el principio, a 1 de enero de 2006 padece un infarto y termina el seguimiento sin más incidencias.
- El sujeto 5, ingresa en el estudio en enero de 2007 y permanece hasta el final sin incidencias.
- El sujeto 6, comienza el estudio al inicio del mismo, sufre un infarto en enero de 2008, terminando el seguimiento hasta el final.

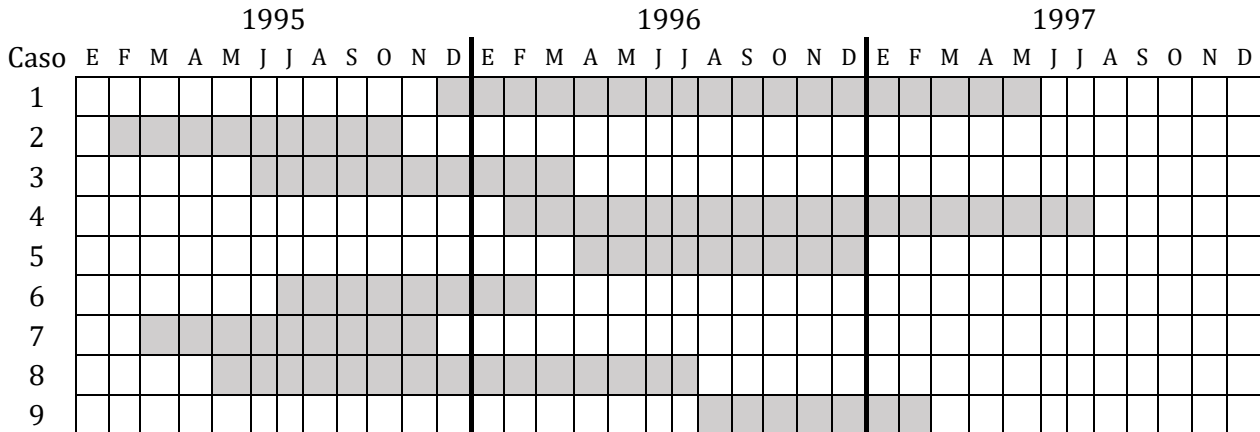
Basado en: *Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, Wärnberg et al. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. International Journal of Epidemiology 2012;41:377–85. doi: 10.1093/ije/dyq250*

Dibujar la gráfica correspondiente y calcular e interpretar:

1. Prevalencia de patología coronaria en diciembre de 2005.
2. Prevalencia de patología coronaria en diciembre de 2009.
3. Incidencia acumulada de infartos durante todo el período.
4. Incidencia acumulada de infartos en los 4 primeros años de estudio.
5. Densidad de incidencia de infarto. El período de seguimiento para la DI de infarto se considera hasta que se sufre un infarto, hasta que se abandona el estudio, o hasta que finaliza el estudio.

EJERCICIO 2.5.

Un estudio de cohortes prospectivas evalúa el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por cáncer. En una submuestra de 100 participantes se obtienen los siguientes resultados. Los participantes 1 a 9 contrajeron cáncer y posteriormente fallecieron; el comienzo de la zona sombreada indica cuándo se diagnosticó el cáncer, y el final de la zona sombreada indica cuándo murieron. Los 91 pacientes restantes no contrajeron la enfermedad, y fueron seguidos durante todo el período.



Basado en: Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bas Bueno-de-Mesquita H, van Duijnhoven FJB, et al. Fruit and Vegetable Intake and Overall Cancer Risk in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2010;102:529–37. doi: 10.1093/jnci/djq072

Calcular e interpretar:

1. Prevalencia de esta enfermedad a 1 de enero de cada año.
2. Incidencia acumulada de esta enfermedad en cada año.
3. Tasa de incidencia en 1995 y 1996.

Unidad 3. Medidas de asociación e impacto

Para poder calcular la asociación que un factor de exposición tiene con la presencia de una enfermedad sería necesario conocer qué parte de la incidencia de una enfermedad se debe a ese factor de exposición, y qué parte no se debe a esa exposición. Como eso no es posible se intenta estimar la asociación midiendo la incidencia de la enfermedad en muestras lo más parecidas posibles, y que se diferencien solo (o casi solo) en la exposición a ese factor.

Riesgo atribuible (RA) (diferencia de tasas, diferencia de riesgos).

Refleja la cantidad absoluta de casos de la enfermedad en los expuestos, que se deben a la exposición cuando esta es un factor de riesgo para la enfermedad.

Se calcula mediante la diferencia de las incidencias en expuestos (I_1) y no expuestos (I_0).

$$RA = I_1 - I_0$$

Ejemplo 3.1. La incidencia de una enfermedad (que se supone relacionada con el tabaco) en los fumadores (I_1), es de 35,5 casos por cada 1.000 personas-año; y la incidencia de esa misma enfermedad en no expuestos (no fumadores) (I_0) es de 19,3 casos por cada 1.000 personas-año.

$$RA = I_1 - I_0 = 35,5 - 19,3 = 16,2 \text{ casos/1.000 personas} - \text{año}$$

Esto quiere decir, que si las poblaciones de expuestos y no expuestos no se diferencian en otros factores relevantes, al tabaco se le pueden atribuir 16,2 casos por cada 1.000 personas-año de la enfermedad.

Reducción absoluta del riesgo (RAR).

Cuando la incidencia en los no expuestos es mayor que en los expuestos, quiere decir que la exposición es un factor protector de la enfermedad (exposición beneficiosa). En este caso se habla de **reducción absoluta del riesgo (RAR)**.

$$RAR = I_0 - I_1$$

Refleja la cantidad absoluta de casos que se evita en los expuestos, debido a la exposición beneficiosa.

Número necesario a tratar (NNT).

Indica el número de individuos a los que hay que exponer (a la medida preventiva) para evitar un caso de la enfermedad.

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{RAR}}$$

Ejemplo 3.2. La incidencia de caries dental en personas que usan un colutorio con flúor (I_1), es de 152 casos por cada 1.000 personas-año; y la incidencia de caries en no expuestos (personas que no usan colutorio con flúor) (I_0) es de 378 casos por cada 1.000 personas-año.

$$\text{RAR} = I_0 - I_1 = 378 - 152 = 226 \text{ casos} / 1.000 \text{ personas} - \text{año}$$

Esto quiere decir que el uso del colutorio con flúor evita 226 casos de caries por cada 1.000 personas-año, si las poblaciones de expuestos y no expuestos no se diferencian en otros factores relevantes.

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{RAR}} = \frac{1}{0,226} = 4,4$$

Es decir, para evitar un caso de caries dental es necesario exponer (que usen colutorio con flúor) a 4,4 individuos.

Riesgo relativo (RR), razón de tasas, razón de riesgos.

El RR se define como el cociente entre la incidencia de la enfermedad en los expuestos y la incidencia de la enfermedad en los no expuestos.

$$\text{RR} = \frac{I_1}{I_0}$$

El RR refleja la fuerza de la asociación: cuántas veces más riesgo existe de tener la enfermedad (o es más probable) en el grupo de expuestos que en el de no expuestos.

Su rango de valores oscila entre 0 y $+\infty$. Nunca puede ser negativo.

Si está entre 0 y 1, entonces la exposición es un factor protector, y si es mayor de 1, entonces la exposición es un factor de riesgo de tener la enfermedad. Su valor nulo es el 1.

Su intervalo de confianza al 95 % se calcula mediante la fórmula:

$$\text{IC } 95 \% (\text{RR}) = e^{\ln(\text{RR}) \pm 1,96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$$

Donde a, b, c y d son los individuos que hay en las cuatro casillas resultantes de confeccionar una tabla 2x2 con la exposición y el efecto.

El RR se calcula en estudios experimentales o de cohortes, en los que se pueden calcular las incidencias. Si, como sucede en estudios transversales, lo que puede calcularse son prevalencias en expuestos (P_1) y en no expuestos (P_0), se calcula la **razón de prevalencias (RP)**.

$$RP = \frac{P_1}{P_0}$$

Ejemplo 3.3. La incidencia de una enfermedad (que se supone relacionada con el tabaco) en los fumadores (I_1), es de 35,5 casos por cada 1.000 personas-año; y la incidencia de esa misma enfermedad en no expuestos (no fumadores) (I_0) es de 19,3 casos por cada 1.000 personas-año.

$$RR = \frac{I_1}{I_0} = \frac{35,5}{19,3} = 1,84$$

Los fumadores tienen un riesgo de padecer la enfermedad 1,84 veces más que los no fumadores. También puede expresarse como porcentaje: los fumadores tienen un 84 % más riesgo de tener la enfermedad que los no fumadores.

Su intervalo de confianza al 95 % es (1,54; 2,20); como el valor nulo del RR no está incluido entre sus límites, ese riesgo además será absolutamente significativo.

Fracción atribuible en expuestos (FAE) (porcentaje de riesgo atribuible en expuestos, fracción etiológica del riesgo en expuestos, proporción atribuible en expuestos).

Se define como la proporción de efectos producidos por la exposición ($I_1 - I_0$) en los expuestos (I_1).

$$FAE = \frac{RAE}{I_1} = \frac{I_1 - I_0}{I_1} = 1 - \frac{1}{RR} = \frac{RR - 1}{RR}$$

Expresa la probabilidad de que el factor de riesgo sea la causa de la enfermedad en los expuestos. También nos indica qué porcentaje de los casos en los expuestos se prevendría si se eliminara la exposición.

Esta probabilidad solo depende de la fuerza de la asociación, o sea, del RR.

Ejemplo 3.4. La incidencia de una enfermedad (que se supone relacionada con el tabaco) en los fumadores (I_1), es de 35,5 casos por cada 1.000 personas-año; y la

incidencia de esa misma enfermedad en no expuestos (no fumadores) (I_0) es de 19,3 casos por cada 1.000 personas-año.

$$FAE = \frac{I_1 - I_0}{I_1} = 1 - \frac{1}{RR} = \frac{RR - 1}{RR} = \frac{1,84 - 1}{1,84} = 0,46$$

En un fumador con la enfermedad, la probabilidad de que la enfermedad sea debida al tabaquismo es del 46 %.

Si se eliminase el tabaquismo, se prevendría un 46 % de casos de la enfermedad entre la población fumadora.

Si la exposición es beneficiosa se puede calcular la **fracción preventiva (FP)**, **reducción relativa del riesgo (RRR)** o **proporción prevenible en expuestos (PPE)**.

$$FP = \frac{RAR}{I_0} = \frac{I_1 - I_0}{I_1} = 1 - RR$$

Indica qué proporción de enfermedad se previene entre los expuestos por la exposición a un factor protector.

Ejemplo 3.5. La incidencia acumulada hasta los 15 años de una enfermedad infecciosa para la que se dispone de una vacuna, en niños no vacunados (I_0), es de 898 casos por cada 1.000 personas-año; y la incidencia de esa misma enfermedad en vacunados (I_1) es de 111 casos por cada 1.000 personas-año.

$$FP = \frac{I_1 - I_0}{I_1} = \frac{898 - 111}{898} = \frac{787}{898} = 0,87$$

Quiere decir que la vacuna previene el 87 % de los casos de la enfermedad en los expuestos (vacunados).

Fracción atribuible poblacional (FAP) (porcentaje de riesgo atribuible poblacional, fracción etiológica del riesgo poblacional).

Si la FAE nos hablaba de qué parte de la exposición es responsable de la enfermedad EN LOS EXPUESTOS, la FAP nos da un valor similar, pero calculado para TODA LA POBLACIÓN.

$$FAP = \frac{RR - 1}{RR - 1 + \frac{1}{P_1}} \quad FAP = \frac{I_t - I_0}{I_t}$$

Donde I_t es la incidencia en el total de la población, y P_1 es la proporción de la población que se halla expuesta.

Nos indica qué porcentaje de los casos de enfermedad son atribuibles a la exposición, en toda la población, no solo en los expuestos. Nos dice qué porcentaje de los casos se prevendría en toda la población si se eliminara la exposición.

Ejemplo 3.6. La incidencia de una enfermedad (que se supone relacionada con el tabaco) en los fumadores (I_1), es de 35,5 casos por cada 1.000 personas-año; y la incidencia de esa misma enfermedad en no expuestos (no fumadores) (I_0) es de 19,3 casos por cada 1.000 personas-año. La prevalencia de fumadores es del 15 %.

$$FAP = \frac{RR - 1}{RR - 1 + \frac{1}{P_1}} = \frac{1,84 - 1}{1,84 - 1 + \frac{1}{15}} = 0,11$$

En un individuo de la población general con la enfermedad, la probabilidad de que la enfermedad sea debida al tabaquismo es del 11 %.

Si se eliminase el tabaquismo, se prevendría un 11 % de casos de la enfermedad entre la población general.

Es importante, porque en ocasiones, un factor de riesgo con una elevada fuerza de la asociación (RR alto) puede tener un pequeño impacto en la población general si la prevalencia de exposición es muy baja, mientras que un factor de riesgo con un RR bajo puede tener un gran impacto si la proporción de expuestos es muy alta.

Medida del efecto en un estudio de casos y controles.

En los estudios de casos y controles no se pueden calcular las tasas de incidencia, porque los individuos están seleccionados en función de que tengan o no la enfermedad que se estudia. Y por ello, tampoco se pueden calcular algunas de las medidas de efecto vistas hasta ahora, como el RAE o el RR.

Sin embargo, existe una medida que permite establecer si hay asociación entre el nivel de exposición entre los casos y los controles: la *odds ratio* (OR).

La OR es un buen estimador del RR cuando este no puede calcularse.

Si se usa una tabla 2x2:

		Casos	Controles
Exposición	Sí	<i>a</i>	<i>b</i>
	No	<i>c</i>	<i>d</i>

$$OR = \frac{\text{odds de exposición entre los casos}}{\text{odds de exposición entre los controles}} =$$

$$= \frac{\frac{\text{probabilidad de estar expuesto entre los casos}}{\text{probabilidad de no estar expuesto entre los casos}}}{\frac{\text{probabilidad de estar expuesto entre los controles}}{\text{probabilidad de no estar expuesto entre los controles}}} =$$

$$= \frac{\frac{a/a + c}{c/a + c}}{\frac{b/b + d}{d/b + d}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

El cálculo del IC 95 % se calcula con la siguiente fórmula:

$$IC\ 95\ \% (OR) = e^{\ln(OR) \pm 1,96 \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$$

Fracción atribuible en expuestos (FAE).

$$FAE = \frac{OR - 1}{OR}$$

Fracción atribuible poblacional (FAP).

$$FAP = \frac{OR - 1}{OR - 1 + \frac{1}{P_e}}$$

P_e : proporción de expuestos en la población general.

La interpretación de la OR es igual que la del RR, y las interpretaciones de las FAE y FAP en un estudio de casos y controles son iguales que en un estudio de cohortes o experimental.

Ejemplo 3.7. Se realiza un estudio de casos y controles para evaluar la asociación entre la úlcera péptica y la exposición al tabaco. Se confecciona la siguiente tabla de 2x2:

		Úlcera péptica		
		Sí (casos)	No (controles)	
Tabaco (exposición)	Sí	95	42	137
	No	105	158	263
		200	200	400

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c} = \frac{95 \cdot 158}{42 \cdot 105} = 3,40$$

Eso quiere decir que el riesgo de tener úlcera péptica es 3,40 veces mayor entre los fumadores que entre los no fumadores.

El IC 95 % de la OR es (2,19; 5,28), por lo tanto es un riesgo estadísticamente significativo.

$$FAE = \frac{OR - 1}{OR} = \frac{3,40 - 1}{3,40} = 0,71$$

Por lo tanto, si eliminamos la exposición (el tabaco), eliminaremos el 71 % de los casos de úlcera péptica entre los expuestos.

$$FAP = \frac{OR - 1}{OR - 1 + \frac{1}{p_e}} = \frac{3,40 - 1}{3,40 - 1 + \frac{1}{0,15}} = 0,27$$

Suponiendo que la prevalencia del tabaquismo fuera del 15 %, si elimináramos el tabaquismo, eliminaríamos el 27 % de casos de úlcera péptica entre la población general.

Ejercicios Unidad 3

EJERCICIO 3.1.

Un estudio en Japón evalúa la asociación entre padecer la enfermedad de Kawasaki y el desarrollo posterior de reacciones alérgicas diversas. Se hace seguimiento de una cohorte de niños que han sido diagnosticados de enfermedad de Kawasaki, y de otra cohorte de comparación. La incidencia de la enfermedad de Kawasaki en Japón es de 218 casos por 100.000 habitantes.

Basado en: *Kuo HC, Chang WC, Yang KD, Yu HR, Wang CL, Ho SC, Yang CY. Kawasaki disease and subsequent risk of allergic diseases: a population-based matched cohort study. BMC Pediatrics 2013;13:38. doi: 10.1186/1471-2431-13-38*

Se seleccionaron 253 niños con enfermedad de Kawasaki, y 1.012 sin ella. Después de siete años de seguimiento se observó que 152 niños con enfermedad de Kawasaki, y 450 sin ella, presentaron reacciones alérgicas.

1. ¿Qué tipo de estudio es?
2. Calcular e interpretar la asociación entre la enfermedad de Kawasaki y las reacciones alérgicas, y el impacto de la misma.

EJERCICIO 3.2.

En una región de Polonia se ha realizado un estudio para evaluar la asociación entre los bajos niveles de selenio séricos (el selenio se adquiere fundamentalmente a través de la dieta) y el cáncer de pulmón.

Se seleccionaron 86 personas con cáncer de pulmón, y 86 sin él. Entre los individuos con cáncer, 37 tenían niveles de selenio bajo. Entre los que no tenían cáncer de pulmón, 12 tenían los niveles de selenio bajos. Para este ejercicio se supone que el 20 % de la población tiene niveles bajos de selenio sérico.

Basado en: *Jaworska K, Gupta S, Durda K, Muszynska M, Sukiennicki G, Jaworowska E, Grodzki T, et al. A Low Selenium Level Is Associated with Lung and Laryngeal Cancers. Plos One 2013; March 2013;8(3):e59051. doi: 10.1371/journal.pone.0059051*

Preguntas:

1. ¿Qué tipo de estudio se ha realizado?
2. ¿Existe asociación entre los bajos niveles de selenio sérico y el cáncer de pulmón? Calcule las medidas de asociación que pueda, e interprételas.
3. ¿Cuál es el impacto de los bajos niveles de selenio séricos en el cáncer de pulmón? ¿Con qué medidas puede saberlo? Calcúlelas e interprételas.

EJERCICIO 3.3.

Se realiza un estudio con el fin conocer la posible relación entre el consumo de refrescos azucarados y obesidad. Se estudia a 7.079 niños y niñas de 6 a 9 años, de los que 1.295 padecían obesidad. Al preguntar por sus hábitos de consumo de refrescos azucarados, se vio que 150 de los niños obesos eran consumidores frecuentes de refrescos, y 530 de los que no eran obesos, también eran consumidores frecuentes de refrescos.

Basado en: *López-Sobaler AM, Pérez-Farinós N, Villar Villalba C, González-Rodríguez LG, Ortega Anta RM. Sugar-sweetened soft drink frequency and associated factors in Spanish schoolchildren. Rev Esp Nutr Comunitaria 2014;20(Supl. 1):26-33.*

Con estos datos, calcular e interpretar la asociación entre obesidad infantil y el consumo frecuente de refrescos azucarados, y el impacto de dicho consumo en la obesidad.

1. ¿Qué diseño de estudio epidemiológico se ha realizado?
2. ¿Existe asociación entre la obesidad y la cardiopatía?
3. ¿Cuál es el impacto que tiene la obesidad en la cardiopatía?

EJERCICIO 3.4.

Se realiza un estudio para evaluar la asociación entre la posición social (condiciones socioeconómicas), y la mortalidad entre las mujeres no fumadoras. Se estudió a 3.613 mujeres, de las que 2.007 tenían una baja posición social, y las otras, no. Tras un seguimiento de 28 años, se recogió el número de mujeres fallecidas por causa cardiovascular. De las mujeres con baja posición social, fallecieron 584, y de las que no tenían baja posición social, 332. Para este ejercicio se asume que el 60 % de las mujeres se encuentra en baja posición social.

Basado en: *Hart CL, Gruer L, Watt GCM. Cause specific mortality, social position, and obesity among women who had never smoked: 28 year cohort study. BMJ 2011;342:d3785. doi: 10.1136/bmj.d3785*

1. ¿Qué tipo de diseño epidemiológico se ha realizado y qué características presenta?
2. ¿Existe asociación entre la baja posición social y la mortalidad por causa cardiovascular? Cuantifique y razone la respuesta.
3. ¿Qué impacto tiene baja posición social en la mortalidad cardiovascular, entre las mujeres con baja posición social?
4. Si se eliminaran las malas condiciones sociales, ¿cuál sería el impacto de esa eliminación?

Unidad 4. Pruebas diagnósticas. Cribado

Exactitud diagnóstica de una prueba (validez interna)

También se llama precisión, capacidad, eficacia o rendimiento diagnóstico: mide la capacidad de una prueba diagnóstica para distinguir entre dos estados de salud.

Se mide mediante la sensibilidad (S) y la especificidad (E).

Esta es una tabla construida con la enfermedad, y el resultado de la prueba diagnóstica:

		Enfermedad		Total
		Sí	No	
Prueba diagnóstica	Positiva	VP	FP	Positivos
	Negativa	FN	VN	Negativos
Total		Enfermos	No enfermos	Total

VP: enfermos diagnosticados como enfermos.

FN: enfermos diagnosticados como sanos.

VN: sanos diagnosticados como sanos.

FP: sanos diagnosticados como enfermos.

Sensibilidad

Es la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en los individuos que están enfermos. Es decir, es la proporción de enfermos correctamente identificados.

$$S = \frac{VP}{VP + FN}$$

También se define como la probabilidad condicionada de dar positivo en la prueba si se padece la enfermedad. Es decir, responde a la pregunta:

“¿Si estoy enfermo, cuál es la probabilidad de que dé positivo en la prueba?”

Especificidad

Es la capacidad de la prueba para descartar la enfermedad entre los sanos. O también, la proporción de sujetos sanos correctamente identificados.

$$E = \frac{VN}{VN + FP}$$

También se define como la probabilidad condicionada de dar negativo en la prueba si se está sano. Es decir, responde a la pregunta:

“¿Si estoy sano, cuál es la probabilidad de que dé negativo en la prueba?”

Índice de Youden

Es un indicador resumen de la validez de la prueba. No es demasiado fiable, y su uso es limitado.

$$IY = S + E - 1$$

Es importante elegir una prueba diagnóstica en función de su exactitud diagnóstica, para cada situación.

Por ejemplo, si tenemos una enfermedad de la que nos interesa detectar la mayoría de casos, se utilizará una prueba muy sensible, que identifique la mayor parte de enfermos. Esto significa que seguramente tendremos muchos falsos positivos, pero lo que me importa en ese caso es que no se nos escape ningún enfermo.

Por el contrario, si tenemos una enfermedad muy grave (potencialmente mortal) en la que lo que más nos importa es poder descartarla, tal vez deba usar una prueba muy específica, que casi asegure que no se tiene.

Ejemplo 4.1. Se quiere evaluar la exactitud diagnóstica de los valores de glucemia mayores de 110 mg/dl. Para ello se compara con la prueba de referencia, que es la prueba de tolerancia a la glucosa.

		Diabetes		
		Sí	No	
Glucemia	≥ 110	430	10	440
	< 110	70	490	560
	Total	500	500	1000

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{430}{430 + 70} = 0,86$$

La sensibilidad es del 86 %, o sea que, entre los enfermos, la prueba detecta al 86 % de ellos. Si se está enfermo, hay un 86 % de probabilidad de dar positivo.

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{490}{490 + 10} = 0,98$$

La especificidad es del 98 %, o sea que, entre los sanos, la prueba detecta al 98 % de ellos. Si se está sano, hay un 98 % de probabilidad de dar negativo.

Las pruebas diagnósticas tienen una sensibilidad y especificidad fija, y propia de cada una. Cuando el valor positivo o negativo depende de un valor numérico, hay que establecer el punto de corte que define cuándo la prueba es positiva o negativa. Y en función de ese punto de corte sí habrá variación entre la sensibilidad y especificidad.

Si el punto de corte es alto, la sensibilidad disminuye, porque seremos muy “estrictos” a la hora de identificar un caso positivo.

Si se disminuye el punto de corte, la sensibilidad aumenta también, porque nuestro criterio para definir un positivo es muy “laxo”. Sin embargo, la especificidad disminuirá.

Ejemplo 4.2. Se quiere evaluar la exactitud diagnóstica de los valores de glucemia mayores de 90 mg/dl. Para ello se compara con la prueba de referencia, que es la prueba de tolerancia a la glucosa.

		Diabetes		
		Sí	No	
Glucemia	≥ 90	490	120	610
	< 90	10	380	390
	Total	500	500	1000

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{490}{490 + 10} = 0,98$$

La sensibilidad es del 98 %, o sea que, entre los enfermos, la prueba detecta al 98 % de ellos. Si se está enfermo, hay un 98 % de probabilidad de dar positivo.

Al bajar el punto de corte detectamos muchos más casos entre los enfermos, el 98 % de ellos. A cambio, tenemos muchos más falsos positivos (120).

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{380}{380 + 120} = 0,76$$

La especificidad es del 76 %, o sea que, entre los sanos, la prueba detecta al 76 % de ellos. Si se está sano, hay un 76 % de probabilidad de dar negativo.

Al bajar el punto de corte, la especificidad se reduce, y la prueba solo detecta al 76 % de los sanos.

En ocasiones es necesario emplear más de una prueba diagnóstica; se puede hacer primero una muy sensible, para no dejar ningún enfermo, y después una muy específica, para descartar la enfermedad.

Casi nunca existe la prueba diagnóstica perfecta, hay que valorar para qué se necesita, y elegirla en función de su sensibilidad y especificidad.

Como se ha dicho, la sensibilidad y la especificidad son propias de cada prueba, pero también hay que evaluar cómo se comporta la prueba diagnóstica en una situación real, en la práctica clínica.

Comportamiento de una prueba diagnóstica en la práctica clínica (validez externa)

La sensibilidad responde a la pregunta “Si tengo la enfermedad, ¿qué probabilidad tengo de dar positivo en la prueba?”. Pero esa pregunta no se hace en la vida real. En situaciones reales alguien se hace una prueba diagnóstica para saber si está enferma. Es decir, se hace la pregunta “Si doy positivo en una prueba, ¿qué probabilidad tengo de que esté enfermo?”.

La probabilidad de tener una enfermedad se puede identificar con la prevalencia, o con el riesgo (incidencia acumulada) de esa enfermedad. Por ejemplo, la probabilidad de tener diabetes es del 8 %, porque la prevalencia de la diabetes es del 8 % en la población general. Esta sería la probabilidad “pre-test”, o sea, sin haber hecho ninguna prueba diagnóstica. Pero, ¿cuál es la probabilidad “post-test” de tener una enfermedad? Como se ha dicho antes, ¿cuál es la probabilidad de, si se da positivo en una prueba diagnóstica, tener la enfermedad?

Para responder a ello se evalúa el comportamiento de las pruebas diagnósticas en la práctica clínica, mediante el valor predictivo positivo (VPP, VP+) y el valor predictivo negativo (VPN, VP-).

Valor predictivo positivo

Es la probabilidad de que un sujeto que da positivo en una prueba diagnóstica, esté realmente enfermo.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

También se define como la probabilidad condicionada de estar enfermo si se ha dado positivo en la prueba. Es la capacidad de detectar a los enfermos dentro de los positivos.

Responde a la pregunta:

“Si doy positivo en la prueba diagnóstica, ¿qué probabilidad tengo de estar realmente enfermo?”

Valor predictivo negativo

Es la probabilidad de que un sujeto que da negativo en una prueba diagnóstica, esté realmente sano.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

También se define como la probabilidad condicionada de estar sano si se ha dado negativo en la prueba. Es la capacidad de detectar a los enfermos dentro de los positivos.

Responde a la pregunta:

“Si doy negativo en la prueba diagnóstica, ¿qué probabilidad tengo de estar realmente sano?”.

Ejemplo 4.3. Se realiza un estudio epidemiológico para determinar la prevalencia de la infección por VIH y el comportamiento del ELISA como prueba diagnóstica, frente al “gold standard”.

Se realiza el estudio en una muestra aleatoria de 1.000 reclusos.

		VIH		
		Sí	No	
ELISA	Positivo	198	16	214
	Negativo	2	784	786
	Total	200	800	1.000

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{198}{198 + 2} = 0,99$$

La sensibilidad es del 99 %, o sea que, entre los enfermos, la prueba detecta al 99 % de ellos. Si se está enfermo, hay un 99 % de probabilidad de dar positivo. Se trata, por tanto, de una prueba muy sensible.

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{784}{786 + 16} = 0,98$$

La especificidad es del 98 %, o sea que, entre los sanos, la prueba detecta al 98 % de ellos. Si se está sano, hay un 98 % de probabilidad de dar negativo. Es, además, una prueba muy específica.

Por lo tanto, el ELISA parece una prueba de gran exactitud diagnóstica.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{198}{198 + 16} = 0,925$$

Esto quiere decir que, si un sujeto de esa población da positivo en la prueba, la probabilidad de que realmente sea VIH + es del 92,5 %, o sea, bastante alta.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{784}{784 + 2} = 0,997$$

O sea que, si un sujeto de esa población da negativo en la prueba, la probabilidad de que realmente sea VIH - es del 99,7 %, o sea, altísima.

Por lo tanto, el ELISA, además tiene un magnífico comportamiento en la clínica en esta población.

Así como la sensibilidad y la especificidad tienen unos valores fijos para cada prueba, los valores predictivos dependen de otro factor, que es la probabilidad pre-test de tener la enfermedad, y en función de cuál sea esa probabilidad, variarán.

Ejemplo 4.4. Se realiza un estudio epidemiológico para determinar la prevalencia de la infección por VIH y el comportamiento del ELISA como prueba diagnóstica, frente al "gold standard".

Esta vez se realiza el estudio en una muestra aleatoria de 100.000 personas de la población general, no en reclusos.

		VIH		
		Sí	No	
ELISA	Positivo	99	1.998	2.097
	Negativo	1	97.902	97.903
	Total	100	99.900	100.000

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{99}{99 + 1} = 0,99$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{97.902}{97.902 + 1.998} = 0,98$$

Como era de esperar, la S y la E siguen siendo las mismas, porque se trata de la misma prueba diagnóstica.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{99}{99 + 1.998} = 0,047$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{97.902}{97.902 + 1} = 0,999$$

O sea, que si un sujeto de esa población da negativo en la prueba, la probabilidad de que realmente sea VIH - es del 99,9 %, o sea, altísima.

Por lo tanto, en una población con una prevalencia baja de VIH, el ELISA no será una prueba adecuada para averiguar si realmente se está enfermo.

Los valores predictivos varían según la prevalencia de la enfermedad en la población o contexto en el que se use la prueba.

Utilizando la sensibilidad (S), especificidad (E) y prevalencia (P) de la enfermedad, también pueden calcularse los valores predictivos.

$$VPP = \frac{P \cdot S}{P \cdot S + (1 - P) \cdot (1 - E)}$$

$$VPN = \frac{(1 - P) \cdot E}{P \cdot (1 - S) + (1 - P) \cdot E}$$

Razones de probabilidad diagnóstica (razones de verosimilitud)

Las razones de probabilidad diagnóstica positiva (RPD+) y negativa (RPD-) son otros índices que permiten evaluar la validez de una prueba diagnóstica.

$$RPD+ = \frac{S}{1 - E}$$

Expresa el número de veces que es más probable que el resultado positivo venga de un enfermo que de un sano. Para que una prueba diagnóstica sea considerada buena, la RPD+ debe ser mayor de 1, y cuanto más alto sea, mejor será la prueba.

$$RPD- = \frac{1 - S}{E}$$

Expresa el número de veces que es más probable que un resultado negativo venga de un enfermo que de un sano. Para que una prueba diagnóstica sea considerada buena, la RPD- debe ser menor de 1, y cuanto menor sea, mejor será la prueba.

Ejemplo 4.5. Se quiere evaluar la exactitud diagnóstica de los valores de glucemia mayores de 90 mg/dl. Para ello se compara con la prueba de referencia, que es la prueba de tolerancia a la glucosa.

		Diabetes		
		Sí	No	
Glucemia	≥ 90	490	120	610
	< 90	10	380	390
Total		500	500	1.000

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{490}{490 + 10} = 0,98$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{380}{380 + 120} = 0,76$$

$$RPD+ = \frac{S}{1 - E} = \frac{0,98}{1 - 0,76} = 4,08$$

$$RPD = \frac{1 - S}{E} = \frac{1 - 0,98}{0,76} = 0,03$$

Por tanto, según las RPD, esta prueba diagnóstica puede ser considerada como muy buena.

Concordancia

Una prueba es reproducible si al repetirla el mismo observador (reproducibilidad intraobservador) u otro (reproducibilidad entre observadores), se obtiene el mismo resultado. Si una prueba no es reproducible, difícilmente puede ser válida.

Índice kappa

Se basa en los datos recogidos por dos observadores sobre una prueba diagnóstica.

		Observador 2		
		+	-	Total
Observador 1	+	n ₁₁	n ₁₂	n ₁₊
	-	n ₂₁	n ₂₂	n ₂₊
Total		n ₊₁	n ₊₂	n

Los individuos que hay en las casillas n₁₁ y n₂₂ son aquellos sobre los que ambos observadores están de acuerdo. Por ello, se define P₀ como el grado de acuerdo observado:

$$P_0 = \frac{n_{11} + n_{22}}{n}$$

Si hay acuerdo total, P₀ será igual a 1.

Se define P_e como el grado esperado de acuerdo si ambos observadores clasificaran al azar:

$$P_e = \frac{n_{+1} \cdot n_{1+}/n + n_{2+}/n}{n}$$

Y así se define el índice kappa:

$$\kappa = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e}$$

Los valores próximos a 1 indican alta reproducibilidad, y los cercanos a 0, baja reproducibilidad.

Ejemplo 4.6. Dos observadores valoran a 1.000 individuos con una prueba diagnóstica, obteniendo los siguientes resultados.

		Observador 2		Total
		+	-	
Observador 1	+	425	127	552
	-	72	376	448
Total		497	503	1.000

Por lo tanto, $P_0 = (425 + 376) / 1.000 = 0,80$

Si se confecciona la misma tabla con los valores esperados si ambos observadores clasificaran a los individuos al azar, se obtendría lo siguiente.

		Observador 2		Total
		+	-	
Observador 1	+	274	278	552
	-	223	225	448
Total		497	503	1000

Y por lo tanto, $P_e = (274 + 225) / 1.000 = 0,50$

El índice de concordancia κ :

$$\kappa = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e} = \frac{0,80 - 0,50}{1 - 0,50} = 0,60$$

Ejercicios Unidad 4.

EJERCICIO 4.1.

En hombres con la mutación genética BRCA1 o BRCA2 se está realizando un estudio para valorar la capacidad diagnóstica y el comportamiento en la clínica del antígeno prostático específico (PSA) para el cribado del cáncer de próstata. La prueba se realiza en 53 hombres con la mutación, de los que 30 tienen cáncer de próstata (la prevalencia de cáncer de próstata en hombres con la mutación es del 57 %).

Se obtuvo un total de 31 pruebas de PSA positivas, de las cuales 5 lo fueron en individuos sin cáncer.

Basado en: *Walker R, Louis A, Berlin A, Horsburgh S, Bristow RG, Trachtenberg J. Prostate cancer screening characteristics in men with BRCA1/2 mutations attending a high-risk prevention clinic. Can Urol Assoc J 2014;8(11-12):783-8. 10.5489/cuaj.1970*

Valorar la capacidad diagnóstica de la prueba, y su comportamiento en la práctica clínica. Calcular las razones de probabilidad diagnóstica.

EJERCICIO 4.2.

Se repite la misma evaluación de la prueba del PSA en población general (EJERCICIO 4.1), donde la prevalencia de cáncer de próstata es del 21 % en hombres de 50 o más años.

De 25.772 hombres, 5.355 tenían cáncer de próstata; de ellos, 4.645 dieron valores de PSA positivos. Entre los que no tenían cáncer de próstata, 4.438 también dieron valores de PSA positivos.

Basado en: *Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Hugosson J, Jones JS, Catan MW, et al. The Relationship between Prostate-Specific Antigen and Prostate Cancer Risk: The Prostate Biopsy Collaborative Group. Clin Cancer Res 2010;16(17):4374–81. doi: 10.1158/1078-0432*

Valorar la capacidad diagnóstica de la prueba, y su comportamiento en la práctica clínica. Calcular las razones de probabilidad diagnóstica.

EJERCICIO 4.3.

Se quiere evaluar el valor diagnóstico de la interleukina-8 (IL-8) en el cáncer de colon. Para ello se estudian 50 personas con cáncer de colon, y otros 50 controles. De todos ellos se extraen muestras de suero y se determina la IL-8. Entre 14 de los casos, y en 3 de los controles, la IL-8 fue positiva.

Basado en: *Bünger S, Haug U, Kelly FM, Klempt-Giessing K, Cartwright, A, Posorski N, Dibbelt L, et al. Toward standardized high-throughput serum diagnostics: multiplexprotein array identifies IL-8 and VEGF as serum markers for colon cancer. J Biomol Screen 2011;16: 1018-26. doi: 10.1177/1087057111414894*

- a) Determinar la exactitud diagnóstica de la IL-8, el comportamiento clínico de la misma, y las razones de probabilidad diagnóstica.
- b) Si en lugar de en un estudio de casos y controles, el estudio se hiciera en una población con una prevalencia del 10 % de cáncer de colon, ¿cómo se comportaría la prueba? Las RPD, ¿cómo son?

EJERCICIO 4.4.

Se quiere comparar el método de interpretación visual de la monitorización fetal electrónica, con un nuevo programa de análisis computerizado. Se considera una prueba como positivo cuando se encuentran hallazgos significativos.

Basado en : *Chen C-Y, Yu C, Chang C-C, Lin CW. Comparison of a Novel Computerized Analysis Program and Visual Interpretation of Cardiotocography. PLoS ONE 2014; 9(12): e112296. 10.1371/journal.pone.0112296*

Estimar la concordancia entre ambas pruebas diagnósticas, según los siguientes resultados hallados.

		Análisis computerizado		
		Positiva	Negativa	
Observación visual	Positiva	35	3	38
	Negativa	7	17	24
		42	20	62

Soluciones

Soluciones Unidad 1

EJERCICIO 1.1.

1. Es un estudio transversal.
2. Las exposiciones y los efectos se observan de forma simultánea e instantánea, en un momento del tiempo, sin que se haga un seguimiento en el mismo. Se realiza mediante la selección de una muestra a partir de la población que desea estudiarse.
3. No es longitudinal, porque no existe ningún seguimiento en el tiempo.
4. Aunque es transversal, y tiene una parte descriptiva, es analítico, porque evalúa estadísticamente asociaciones entre diferentes variables.
5. Sí calcula medidas de asociación en su análisis. Calcula OR.

EJERCICIO 1.2.

1. Es un estudio de cohortes.
2. La selección de participantes se realiza a partir de que estén expuestos o no a un determinado factor. En este caso la exposición es el consumo de carne.
3. Es longitudinal, porque existe un seguimiento temporal. Es prospectivo.
4. Es un estudio analítico observacional.
5. Según se ve en las tablas, estiman el riesgo de cáncer mediante HR (Hazard ratio), que se interpreta igual que el RR.

EJERCICIO 1.3.

1. Es un estudio de casos y controles.
2. Se selecciona a los participantes según padezcan una enfermedad determinada (casos: enfermedad arterial periférica) o no (controles), y en ambos grupos se recoge información sobre la exposición previa a varios factores que se sospecha que están relacionados con la enfermedad.
3. Es un estudio longitudinal retrospectivo.
4. Es un estudio analítico observacional
5. Se estiman riesgos mediante OR.

EJERCICIO 1.4.

1. Es un ensayo.
2. Es un ensayo controlado (con grupo control) y aleatorizado. Se seleccionan unos participantes, en unos se realiza una intervención (dieta mediterránea), y en otros no (grupo control)
3. Es un estudio longitudinal prospectivo.
4. Es un estudio analítico experimental.
5. Se estiman riesgos de enfermedad cardiovascular mediante HR (Hazard ratio), que se interpreta igual que el RR

EJERCICIO 1.5.

1. Es un estudio ecológico.
2. ¿Cuáles son sus principales características? Se utilizan datos no de individuos, sino de poblaciones. Se compara la frecuencia de una enfermedad (complicaciones de ictus) y una exposición en un mismo momento de tiempo (contaminación ambiental).
3. No es longitudinal, porque no se realiza seguimiento en el tiempo
4. Aunque es transversal, y tiene una parte descriptiva, es analítico, porque evalúa estadísticamente asociaciones entre diferentes variables. Es observacional.
5. Se estiman RR.

Soluciones Unidad 2

EJERCICIO 2.1.

1. I.A. durante todo el período de estudio (riesgo de sufrir fractura en los 15 años de estudio): $6/13 = 0,46$ (46 %).
2. I.A. en los 13 primeros años del estudio: $3/13 = 0,23$ (23 %).
3. Personas-año de seguimiento: hay que sumar todos los períodos de seguimiento de cada una de las 13 participantes, desde que entran en el estudio, hasta que finaliza su seguimiento sin fractura, sea porque finaliza el estudio, o porque abandonan el mismo, o hasta que sufren una fractura. Total: $15+10+4+10+12+11+10+6+7+4+4+7+4=104$ personas-año.
4. D.I.: $6/104 = 0,058$ casos por persona-año (58 casos por cada 1.000 personas y año de seguimiento).
5. D.I. en los 13 primeros años del estudio: 3 casos con $13+10+4+10+11+9+9+6+6+4+4+5+3=94$ personas-año de seguimiento $3/94 = 0,032$ casos por año (32 casos por cada 1.000 personas y año de seguimiento).
6. Prevalencia de fracturas en el año 12 de estudio: $2/10 = 0,20$ (20 %). Solo hay dos individuos que han sufrido una fractura (el B no cuenta porque ya ha fallecido). En el denominador no se incluyen el B (fallecido), ni los C y J (se ha perdido el seguimiento).

EJERCICIO 2.2.

Después de 36 meses de seguimiento	Losartán	Atenolol
Proporción de respuestas	$3/4 = 0,75$ (75 %)	$3/4 = 0,75$ (75 %)
Incidencia Acumulada de respuestas	$3/4 = 0,75$ (75 %)	$3/4 = 0,75$ (75 %)
Densidad de Incidencia de respuestas	$3/78 = 0,0385$ personas - mes	$3/123 = 0,0244$ personas - mes

Contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál de los fármacos le parece que puede provocar una buena respuesta?
Ambos provocan la misma proporción de buenas respuestas, un 75 %.
2. ¿Qué fármaco le parece más efectivo, y por qué?
Según las proporciones de buenas respuestas, y las incidencias acumuladas en los 36 meses no se podría conocer la respuesta. Sin

embrago, parece más efectivo el losartán, porque provoca la buena respuesta de forma más rápida (38,5 respuestas por cada 1.000 pacientes y mes de seguimiento), que el atenolol (24,4 respuestas por cada 1.000 pacientes y mes de seguimiento), según se ve en las densidades de incidencia.

EJERCICIO 2.3.

1. Incidencia acumulada de cáncer durante 1999.

IA (riesgo de contraer cáncer en 1999) = $400 / (20.000 - 1.600) = 0,022$ (2,2 %). Hay que restar en el denominador los 1.600 casos que ya tenían cáncer al inicio del año, y que, por lo tanto, no estaban a riesgo.

2. Prevalencia de cáncer el día 1 de enero de 1999.

Prevalencia (porcentaje de personas con cáncer al inicio del año) = $1.600 / 20.000 = 0,08$ (8 %).

3. Prevalencia de cáncer el día 31 de diciembre de 1999 (suponiendo que no haya muertes por otras causas).



Prevalencia (porcentaje de personas con cáncer al final del año) = $(1.600 + 400 - 200) / (20.000 - 200) = 0,09$ (9 %). Tanto en el numerador como en el denominador hay que restar a los 200 fallecidos.

4. La prevalencia, ¿aumenta o disminuye? ¿Por qué?

Aumenta, porque hay nuevos casos de cáncer, y aunque también hay mortalidad, esta es menor que el número de casos nuevos.

EJERCICIO 2.4

	2004	2005	2006	2007	2008	2009
1		-----	-----	-----	-----	----->
2	-----	-----+	-----	-----	-----X	
3	-----	-----	----->			
4	-----	-----	-----+	-----	-----	----->
5				-----	-----	----->
6	-----	-----	-----	-----	-----+	----->

 Infarto
 Muerte

1. Prevalencia de patología coronaria en diciembre de 2005.
Prevalencia = $1/5 = 0,20$ (20 %).
2. Prevalencia de patología coronaria en diciembre de 2009.
Prevalencia = $2/4 = 0,5$ (50 %). El 2 no cuenta porque murió.
3. Incidencia acumulada de infartos durante todo el período.
IA (riesgo de tener un infarto en los 6 años) = $3/6 = 0,5$ (50 %).
4. Incidencia acumulada de infartos en los 4 primeros años de estudio.
IA (riesgo de tener un infartos en los 4 primeros años) = $2/6 = 0,33$ (33 %).
5. Densidad de incidencia de infarto. El período de seguimiento para la DI de infarto se considera hasta que se sufre un infarto, hasta que se abandona el estudio, o hasta que finaliza el estudio.
 $DI = 3/(5+1+3+2+3+4) = 3/18 = 0,167$ casos por persona y año (16,7 casos por cada 100 personas y año de seguimiento). Hay que tener en cuenta que el tiempo después de tener un infarto no cuenta como seguimiento, solo el que transcurre desde que se comienza a participar en el estudio hasta que se sufre el infarto, se abandona el estudio, o se finaliza el mismo.

EJERCICIO 2.5.

1. Prevalencia de esta enfermedad a 1 de enero de cada año.
Prevalencia 1/1/1995 = $0/100 = 0$.
Prevalencia 1/1/1996 = $4/98 = 0,041$ (4,1 %). Los individuos 2 y 7 no se cuentan ni como casos de cáncer en ese momento, ni en el denominador, porque fallecieron antes.
Prevalencia 1/1/1997 = $3/94 = 0,032$ (3,2 %). Los individuos 2, 3, 5, 6, 7 y 8 no se cuentan ni como casos de cáncer en ese momento, ni en el denominador, porque fallecieron antes.
2. Incidencia acumulada de esta enfermedad en cada año.
IA 1995 (riesgo de contraer la enfermedad en 1995) = $6/100 = 0,06$ (6 %).
IA 1996 (riesgo de contraer la enfermedad en 1996) = $3/94 = 0,032$ (3,2 %). No hay que incluir en el denominador a los individuos que no están a riesgo (porque ya habían contraído previamente la enfermedad, o porque fallecieron antes).
IA 1997 (riesgo de contraer la enfermedad en 1997) = $0/91 = 0$.
3. Tasa de incidencia en 1995 y 1996.
DI 1995 = $6/1157 = 0,005$ casos por persona y mes (5 casos por cada 1.000 personas y mes de seguimiento).

Tiempo de seguimiento: caso1 =11 meses. Caso 2 = 1 mes. Caso 3 = 5 meses. Caso 6 = 6 meses. Caso 7= 2 meses. Caso 8 = 4 meses. 94 que no enferman = $12 \times 94 = 1.128$ meses.

DI 1996 = $3/1.103 = 0,0027$ casos por personas y mes (2,7 casos por cada 1.000 personas y mes de seguimiento)

Tiempo de seguimiento: caso 4 = 1 mes. Caso 5 = 3 meses. Caso 9 = 7 meses. 91 que no enferman = $12 \times 91 = 1.092$ meses.

Soluciones Unidad 3

EJERCICIO 3.1.

Se trata de un estudio de cohortes. Se seleccionan dos cohortes de niños, en una de ellas los niños están expuestos a la enfermedad de Kawasaki, y en la otra, no. Se realiza un seguimiento temporal y se evalúa la incidencia de reacciones alérgicas en las dos cohortes.

		Enfermedad (alergias)		
		Sí	No	
Exposición (Kawasaki)	Sí	152	101	253
	No	450	562	1012
		602	663	1265

Incidencia en los expuestos: $I_1 = 152/253 = 0,60$

Incidencia en los no expuestos: $I_0 = 450/1.012 = 0,44$

Incidencia en el total de la muestra: $I_t = 602/1.265 = 0,48$

$RAE = I_1 - I_0 = 0,16$

$RR = I_1/I_0 = 0,60/0,44 = 1,36$

IC 95 % (RR): $e^{(\ln RR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/a+1/c+1/d})}$; IC 95 %: (1,03; 1,80)

FAE = $(RR - 1)/RR = 0,26$. Si se eliminara la exposición, se eliminaría un 26 % de los casos en los expuestos

FAP = $(RR - 1)/RR - 1 + 1/P_1 = 0,00078$. Si se eliminara la exposición, se eliminaría un 0,078 % (7,8 casos por 10.000) de los casos en toda la población. Es muy baja, porque la prevalencia de exposición (prevalencia del Kawasaki) es muy baja en la población.

EJERCICIO 3.2.

		Enfermedad (cáncer)		
		Casos	Controles	
Exposición (selenio bajo)	Sí	37	12	49
	No	49	74	123
		86	86	172

Es un estudio de casos y controles, puesto que se selecciona a los participantes en función de que tengan (casos) o no tengan (controles) la enfermedad.

Medidas de asociación:

$OR = (37 \times 74)/(49 \times 12) = 4,66$

IC 95 % (OR): $e^{(\ln OR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/a+1/c+1/d})}$; IC 95 %: (2,21; 9,80)

Existe una asociación estadísticamente significativa (el IC 95 % no incluye el valor nulo de la OR) entre los bajos niveles de selenio sérico y el cáncer de pulmón. Los expuestos a bajos niveles de selenio tienen un riesgo significativo 4,66 veces mayor de tener cáncer de pulmón que los no expuestos a niveles bajos de selenio.

3. Medidas de impacto:

FAP = $(OR - 1)/OR = 0,79$. Si se eliminara la exposición se prevendrían el 79 % de los casos entre los expuestos.

FAP = $(OR - 1)/OR - 1 + 1/P_E = 0,42$. Si se eliminara la exposición, se eliminaría un 42 % de los casos en toda la población.

EJERCICIO 3.3.

Se trata de un estudio transversal. Se selecciona a los participantes, y se miden a la vez la exposición (consumo de refrescos) como el posible efecto (obesidad). No se seleccionan ni casos ni controles, ni hay un seguimiento.

		Obesidad		
		Sí	No	
Consumo alto de refrescos	Sí	150	530	680
	No	1.145	5.254	6.399
		1.295	5.784	7.079

$$OR = (150 \times 5254)/(530 \times 1145) = 1,30$$

$$IC\ 95\ \% (OR): e^{(\ln OR \pm 1.96 \sqrt{1/a+1/a+1/c+1/d})}; IC\ 95\ \%: (1,07; 1,57)$$

Existe una asociación estadísticamente significativa (el IC no incluye el valor nulo de la OR) entre el consumo frecuente de refrescos azucarados y la obesidad infantil.

FAP = $(OR - 1)/OR = 0,23$. Si se eliminara la exposición se prevendrían el 23 % de los casos de obesidad entre los expuestos (los que beben refrescos con frecuencia).

FAP = $(OR - 1)/OR - 1 + 1/P_E = 0,028$. Si se eliminara la exposición, se eliminaría un 2,8 % de los casos en toda la población (de la tabla sacamos la información de que la prevalencia de consumo de refrescos en la población general de niños, de donde sale esta muestra, es de $680/7.079 = 0,096$, el 9,6 %).

EJERCICIO 3.4.

Es un estudio de cohortes prospectivas. Se selecciona a las participantes en función de una exposición (bajo nivel socioeconómico), y tras un seguimiento se evalúa la incidencia de un evento (la mortalidad por causa cardiovascular).

		Mortalidad cardiovascular		
		Sí	No	
Baja posición social	Sí	584	1.423	2.007
	No	332	1.274	1.606
		916	2.697	3.613

Incidencia en expuestas: $I_1 = 584/2.007 = 0,29$ (IA o riesgo de muerte cardiovascular en 28 años del 29 %)

Incidencia en no expuestas: $I_0 = 332/1.274 = 0,21$ (IA o riesgo de muerte cardiovascular en 28 años del 21 %)

Incidencia en el total de participantes: $I_t = 916/3.613 = 0,25$ (IA o riesgo de muerte cardiovascular en 28 años del 25 %)

$$RAE = I_1 - I_0 = 0,08$$

$RR = I_1/I_0 = 0,29/0,21 = 1,41$. Las mujeres con baja posición social tienen un riesgo de morir por causa cardiovascular 1,41 veces mayor que las que no tienen baja posición social.

IC 95 % (RR): $e^{(\ln RR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/a+1/c+1/d})}$; IC 95 %: (1,21; 1,64) Ese riesgo es significativo, porque el RR no incluye el valor nulo.

$FAP = (RR - 1)/RR = 0,29$. Si se eliminara la exposición (la baja posición social), se eliminaría un 29 % de los casos en los expuestos

$FAP = (RR - 1)/RR - 1 + 1/P_1 = 0,20$. Si se eliminara la exposición, se eliminaría un 20 % de las muertes cardiovasculares en toda la población. La prevalencia de la mala posición económica es del 60 %.

Soluciones Unidad 4

EJERCICIO 4.1.

		Cáncer de próstata		
		Sí	No	
PSA	Positivo	26	5	31
	Negativo	4	18	22
		30	23	53

Capacidad diagnóstica:

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{26}{26 + 4} = 0,87$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{18}{18 + 5} = 0,78$$

Comportamiento en la práctica clínica:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{26}{26 + 5} = 0,84$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{18}{18 + 4} = 0,82$$

Razones de probabilidad diagnóstica:

$$RPD+ = \frac{S}{1 - E} = \frac{0,87}{1 - 0,78} = 3,99$$

$$RPD- = \frac{1 - S}{E} = \frac{1 - 0,87}{0,78} = 0,17$$

EJERCICIO 4.2.

		Cáncer de próstata		
		Sí	No	
PSA	Positivo	4.645	4.438	9.083
	Negativo	710	15.979	16.689
		5.355	20.417	25.772

Capacidad diagnóstica:

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{4.645}{4.645 + 710} = 0,87$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{15.979}{15.979 + 4.438} = 0,78$$

Comportamiento en la práctica clínica:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{4.645}{4.645 + 4.438} = 0,51$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{15.979}{15.979 + 710} = 0,96$$

Razones de probabilidad diagnóstica:

$$RPD+ = \frac{S}{1 - E} = \frac{0,87}{1 - 0,78} = 3,99$$

$$RPD- = \frac{1 - S}{E} = \frac{1 - 0,87}{0,78} = 0,17$$

EJERCICIO 4.3.

		Cáncer de colon		
		Sí	No	
IL-8	Positivo	14	3	17
	Negativo	36	47	83
		50	50	100

a) Exactitud diagnóstica.

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{14}{14 + 36} = 0,28$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{47}{47 + 3} = 0,94$$

Comportamiento en la práctica clínica.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{14}{14 + 3} = 0,82$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{47}{47 + 83} = 0,57$$

Razones de probabilidad diagnóstica:

$$RPD+ = \frac{S}{1 - E} = \frac{0,28}{1 - 0,94} = 4,67$$

$$RPD- = \frac{1 - S}{E} = \frac{1 - 0,28}{0,94} = 0,77$$

b)

		Cáncer de colon		
		Sí	No	
IL-8	Positivo	280	540	820
	Negativo	720	8.460	9.180
		1.000	9.000	10.000

a) Exactitud diagnóstica.

$$S = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{280}{280 + 720} = 0,28$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{8.460}{8.460 + 720} = 0,94$$

Comportamiento en la práctica clínica.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{280}{280 + 540} = 0,34$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{8.460}{8.460 + 720} = 0,92$$

Razones de probabilidad diagnóstica:

$$RPD+ = \frac{S}{1 - E} = \frac{0,28}{1 - 0,94} = 4,67$$

$$RPD- = \frac{1 - S}{E} = \frac{1 - 0,28}{0,94} = 0,77$$

EJERCICIO 4.4.

Resultados observados:

		Análisis computerizado		
		Positiva	Negativa	
Observación visual	Positiva	35	3	38
	Negativa	7	17	24
		42	20	62

$$P_0 = (35 \times 17) / 62 = 0,84$$

Resultados esperados:

		Análisis computerizado		
		Positiva	Negativa	
Observación visual	Positiva	26	12	38
	Negativa	16	8	24
		42	20	62

$$P_e = (26 \times 8) / 62 = 0,54$$

$$\kappa = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e} = \frac{0,84 - 0,54}{1 - 0,54} = 0,65$$

