

Tema 6.1

Estudios

Observacionales

CONTENIDOS

1. Inferencias con dos variables categóricas.
Tablas de contingencia. Test chi-cuadrado.
Medidas de asociación en tablas 2x2.
Intervalos de confianza. Test de Mc Nemar.
2. Tipos de estudios.

Tablas de contingencia

Ejemplo: Estudio Epidemiológico

A = el suceso padecer la enfermedad.

\bar{A} = el suceso no padecer la enfermedad.

B = el suceso estar expuesto al factor de riesgo.

\bar{B} = el suceso no estar expuesto al factor de riesgo.

Tabla

		<i>Efecto</i>	
		A	\bar{A}
<i>Factor</i>	B		
	\bar{B}		

Tabla de contingencia 2x2:

Dos variables Categóricas

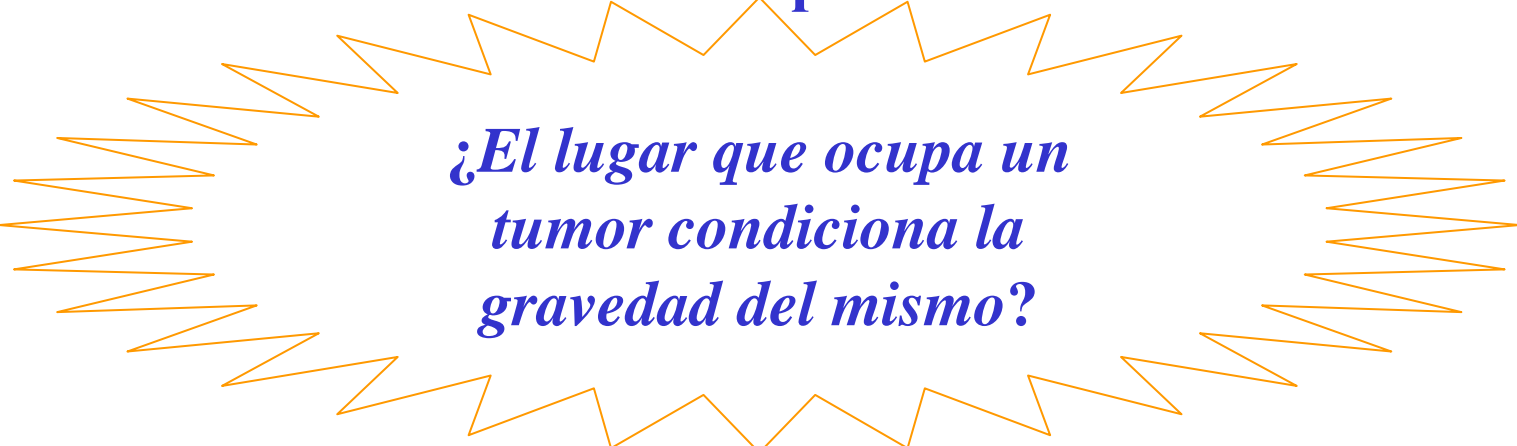
Test de la chi.cuadrado: Independencia

Una muestra de una población de la que se han observado dos características:

La primera con r categorías

La segunda con s categorías

queremos contrastar si son independientes.



¿El lugar que ocupa un tumor condiciona la gravedad del mismo?

Test de la Chi-cuadrado

Ejemplo 1

En un estudio sobre tumores cerebrales se desea averiguar si existe asociación entre la localización del tumor y la naturaleza del mismo. A tal efecto se clasificaron 141 pacientes afectados de tumor cerebral.

		$s=3$			
		Benigno	Maligno	Otros	
$r=3$	Naturaleza Localización				
	Lóbulo frontal	23	9	6	38
	Lóbulo temporal	21	4	3	28
	Otras áreas	34	24	17	75
	Total	78	37	26	141

H_0 : El lugar que ocupa el tumor no condiciona la gravedad del mismo.

$P(\text{tener un tumor benigno en el lóbulo frontal}) =$

$P(\text{tener un tumor benigno}) \times P(\text{tener un tumor en el lóbulo frontal})$

Test de la Chi-cuadrado

Analiza la existencia de diferencias significativas entre O y E (lo observado y lo esperado), si ambas variables fueran independientes

$$\chi^2 = \frac{(O_{11} - E_{11})^2}{E_{11}} + \frac{(O_{12} - E_{12})^2}{E_{12}} + \dots + \frac{(O_{rs} - E_{rs})^2}{E_{rs}}$$

Se compara con

$$\chi^2_{(r-1)(s-1), \alpha}$$

Si el estadístico supera esta cantidad se rechaza la H_0 .

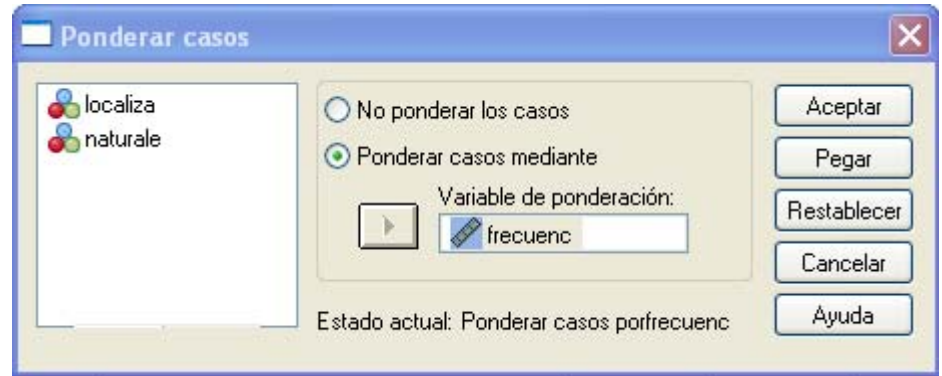
¿Cuáles son las frecuencias observadas y cuales las esperadas?

¿Cuánto vale el estadístico χ^2 ?

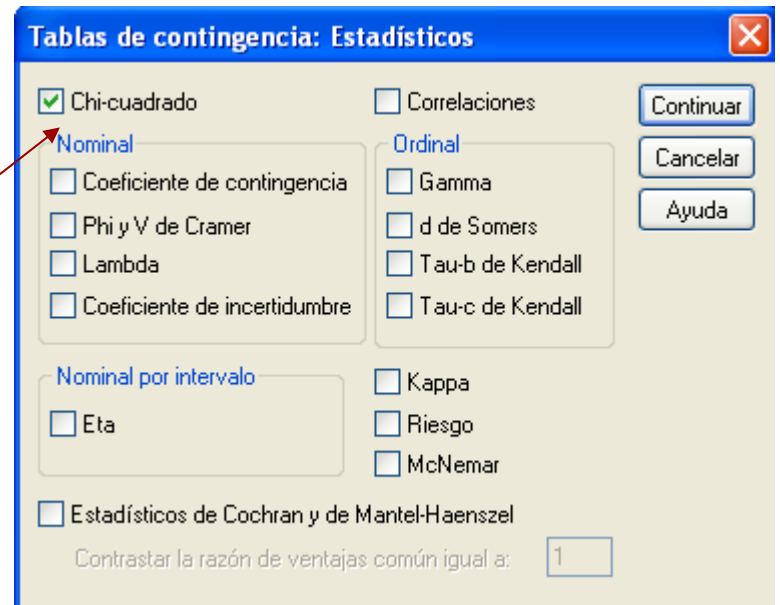
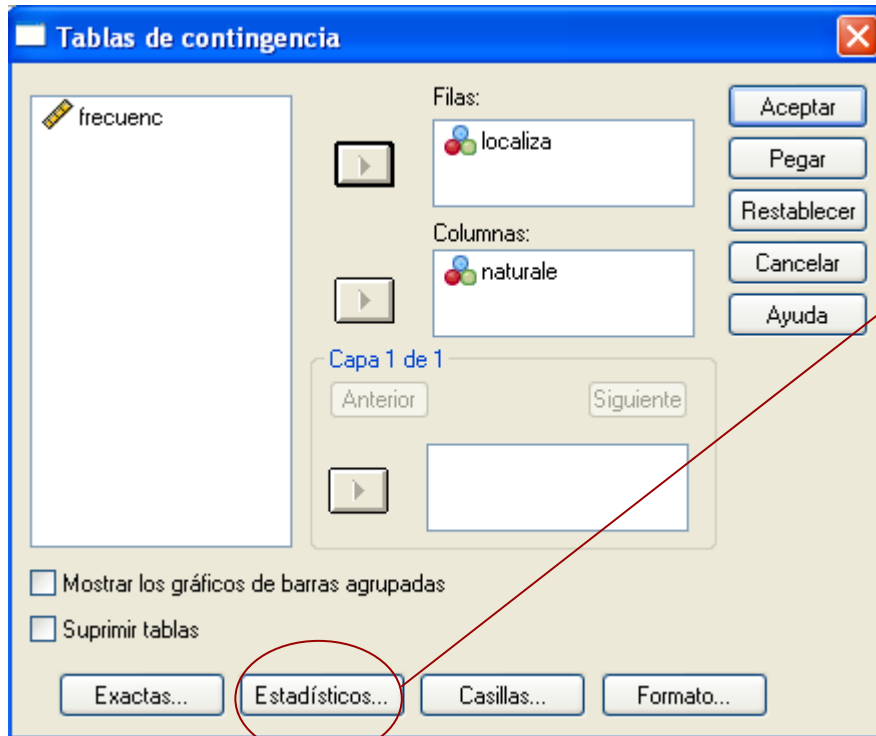
Naturaleza Localización	Benigno	Maligno	Otros	Total
Lóbulo frontal	23	9	6	38
	(21.02)	(9.97)	(7.01)	
Lóbulo temporal	21	4	3	28
	(15.49)	(7.35)	(5.16)	
Otras áreas	34	24	17	75
	(41.49)	(19.68)	(13.83)	
Total	78	37	26	141

Ejemplo 1

Datos → Ponderar casos



Analizar → Estadísticos Descriptivos → Tablas de contingencia



Ejemplo 1

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,844 ^a	4	,097
Razón de verosimilitud	8,096	4	,088
Asociación lineal por lineal	2,975	1	,085
N de casos válidos	141		

- a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 5,16.

¿Están asociadas las variables localización y naturaleza del tumor?

Test de la Chi-cuadrado

Homogeneidad

Es frecuente considerar una única característica pero en dos o más grupos distintos garantizando de esta forma, que todos los grupos de interés están presentes.

Ejemplo 2

En un estudio sobre tumores cerebrales, se eligieron 38 individuos con tumores en el lóbulo frontal, 28 en el lóbulo temporal y 75 en otras áreas.

Localización \ Naturaleza	Benigno	Maligno	Otros	Total
	Lóbulo frontal	23	6	6
Lóbulo temporal	21	4	3	28
Otras áreas	34	24	17	75
Total	78	37	26	141

H_0 : La proporción de individuos con tumores benignos es la misma en los enfermos con tumores en lóbulos frontal, temporal u otros, la proporción de individuos con tumores malignos es la misma en los tres grupos y la proporción de individuos con otro tipo de tumores es también la misma.

Test de la Chi-cuadrado de Cochran-Mantel- Haenszel

Homogeneidad

Este problema en tablas 2x2 se suele resolver con el siguiente estadístico

a	b	$a+b$
c	d	$c+d$
$a+c$	$b+d$	N

$$\chi_{MH}^2 = \frac{(a.d - b.c)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} (N-1)$$

Se compara con

$$\chi_{1,\alpha}^2$$

Corrección de Yates Tablas 2x2

En tablas 2x2 se recomienda considerar la corrección por continuidad

a	b	$a+b$
c	d	$c+d$
$a+c$	$b+d$	N

$$\chi_{YATES}^2 = \frac{(|ad - bc| - N/2)^2 N}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

Se compara con

$$\chi_{1,\alpha}^2$$

Test de la Chi-cuadrado

Problema:

No es aplicable cuando el número de clases con menos de 5 elementos supera el 20% del total.

Solución:

Se pueden agrupar las clases

Se eliminan aquellas clases con frecuencias inferiores a cinco, con la correspondiente pérdida de información en cualquier caso.

Test exacto de Fisher Tablas 2x2

Exigir que el número de clases con menos de cinco elementos sea superior al 20%, es exigir que todas tengan más de cinco elementos



Solución

Test exacto de Fisher

Se compara con

$$\chi^2_{1,\alpha}$$

Medidas de asociación en tablas 2x2

Incidencia en la población o riesgo absoluto, proporción de casos en los que se desarrolla la enfermedad en un intervalo de tiempo determinado.

$$I = P(A)$$

Incidencia en el grupo de expuestos

$$I_e = P(A / B)$$

Incidencia en el grupo de no expuestos

$$I_{ne} = P(A / \bar{B})$$

Medidas de asociación en tablas 2x2

Prevalencia de una enfermedad,

Proporción de enfermos que existen en un determinado instante de tiempo (similar a la incidencia en los estudios transversales).

Riesgo Relativo,

Compara la incidencia en los grupos de expuestos y no expuestos, “¿cómo es de peligroso estar expuesto al factor de riesgo para contraer la enfermedad?”.

$$RR = \frac{P(A/B)}{P(A/\bar{B})} = \frac{I_e}{I_{ne}}$$

No siempre se
puede calcular la
incidencia

Medidas de asociación en tablas 2x2

Interpretación del RR

$$RR = \frac{P(A / B)}{P(A / \bar{B})} = \frac{I_e}{I_{ne}}$$

■ $P(\text{Enfermo/exp.}) = P(\text{Enfermo/no exp.})$

El factor de riesgo y efecto independientes y $RR=1$.

■ $P(\text{Enfermo/exp.}) > P(\text{Enfermo/no exp.})$

El factor de riesgo es perjudicial y $RR > 1$.

■ $P(\text{Enfermo/exp.}) < P(\text{Enfermo/no exp.})$

El factor de riesgo es un **factor de remisión**, representa un beneficio y $RR < 1$.

Medidas de asociación en tablas 2x2

Odds Ratio o razón de producto cruzado,

Representa cuántas veces es mayor la fracción de enfermos respecto a los no enfermos, en el grupo de expuestos que en el grupo de no expuestos.

$$OR = \frac{P(A/B)/(1 - P(A/B))}{P(A/\bar{B})/(1 - P(A/\bar{B}))} = \frac{P(A/B)P(\bar{A}/\bar{B})}{P(\bar{A}/B)P(A/\bar{B})}$$

Cuando la prevalencia es baja, enfermedades raras,

$$RR \approx OR$$

Medidas de asociación en tablas 2x2

Interpretación del odds ratio

- Si no existiera asociación entre ambos fenómenos,
OR toma valores muy próximos a uno
- Si el fenómeno causal es un factor de riesgo,
riesgo mayor cuanto más se eleve *OR* por encima de 1
- Si se trata de una medida protectora
OR más próximo a cero cuanto más protectora resulte.

IC y Contrastes de asociación en tablas 2x2

Plantear las hipótesis

$$H_0: RR=1 \quad H_0: OR=1$$

es equivalente a contrastar

H_0 : Las características son independientes

Test Chi-cuadrado

Test Cochran-Mantel-Haenszel

IC y Contrastes de asociación en tablas 2x2

La mayor o menor fuerza de los riesgos estimados no supone mayor o menor significación estadística.

Ejemplo 3

En el área de salud 5 de la C.A. de Madrid se seleccionan aleatoriamente dos muestras de 48 y 12 pacientes fumadores y 48 y 12 no fumadores y se clasifican con arreglo a si presentan bronquitis crónica o no tras un examen médico.

IC y Contrastes de asociación en tablas 2x2

		<i>Efecto (Enfermedad)</i>		
		Sí	No	
<i>Factor de riesgo</i>	Sí	32	16	48
	No	20	28	48
		52	44	96

(a)

		<i>Efecto (Enfermedad)</i>		
		Sí	No	
		8	4	12
		5	7	12
		13	11	24

(b)

OR=2.8 en ambos casos pero

$$\chi_{MH}^2 = \frac{(a.d - b.c)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)} (N-1) = \begin{cases} 5.97 (p = 0.014) & \text{en a)} \\ 1.44 (p = 0.230) & \text{en b)} \end{cases}$$

IC y Contrastes de asociación en tablas 2x2

$$IC_{\alpha}(\ln OR) = \left(\ln OR \hat{R} \pm Z_{\alpha} \sqrt{\frac{1}{a+0.5} + \frac{1}{b+0.5} + \frac{1}{c+0.5} + \frac{1}{d+0.5}} \right) = (a, b)$$

$$IC_{\alpha}(OR) = (\exp a, \exp b)$$

¿Cuándo consideramos
que existe independencia?

Si el IC para OR contiene al 1

Ejemplo 4

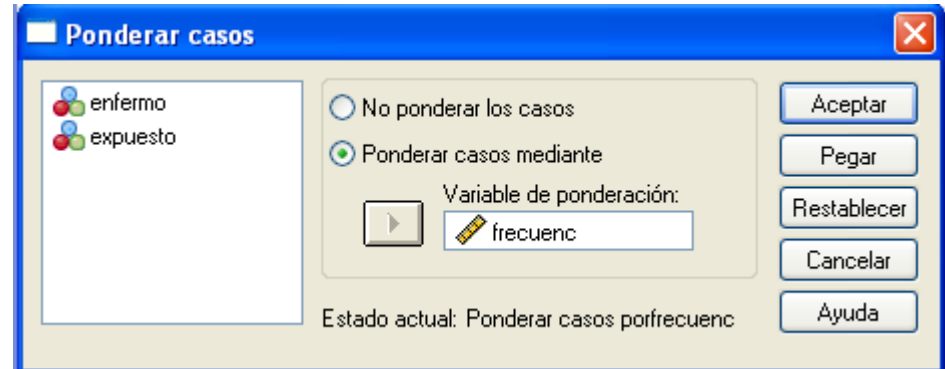
Se realiza un estudio en una zona rural con un grupo de 200 granjeros expuestos diariamente a pesticidas y con otro grupo de 100 granjeros no expuestos. Transcurrido un cierto periodo de tiempo, se obtuvo la información referida al n° de casos de cierta enfermedad posiblemente provocados por la exposición a los pesticidas.

		<i>Efecto (Enfermedad)</i>		
		<i>Sí</i>	<i>No</i>	
<i>Factor de riesgo</i>	<i>Sí</i>	32	168	200
	<i>No</i>	15	85	100
		47	253	300

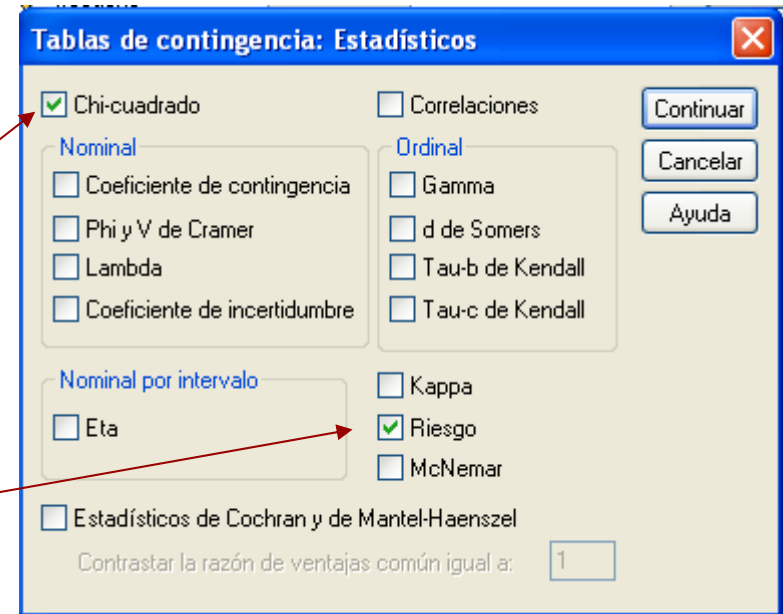
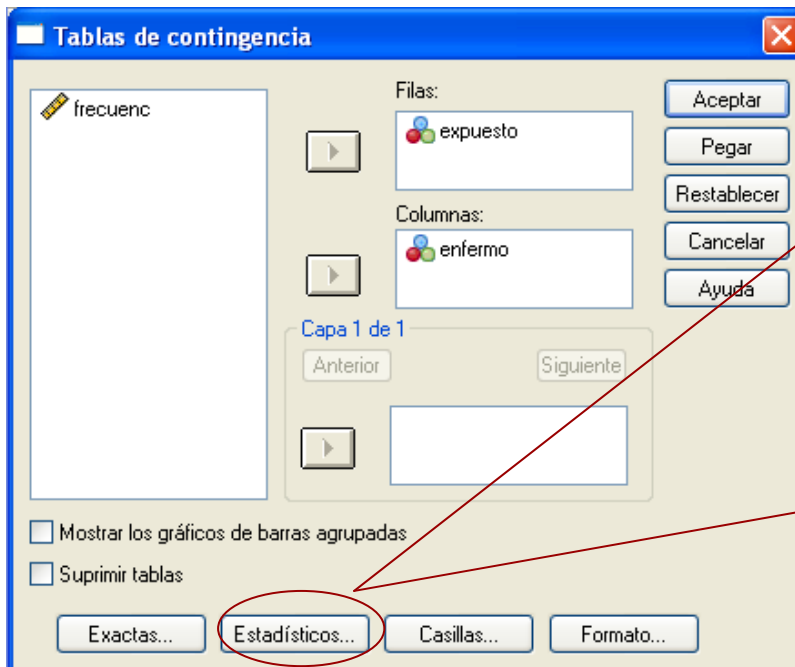
¿Hay asociación entre padecer la enfermedad y haber estado expuesto?

Ejemplo 4

Datos → Ponderar casos



Analizar → Estadísticos Descriptivos → Tablas de contingencia



Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,050 ^b	1	,822		
Corrección por continuidad ^a	,003	1	,955		
Razón de verosimilitudes	,051	1	,822		
Estadístico exacto de Fisher				,868	,483
Asociación lineal por lineal	,050	1	,823		
N de casos válidos	300				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,67.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para expuesto (Si / No)	1,079	,554	2,102
Para la cohorte enfermo = Sí	1,067	,607	1,876
Para la cohorte enfermo = No	,988	,892	1,095
N de casos válidos	300		

RR

¿Estar expuesto provoca la enfermedad?

Chi-cuadrado=0.05 *P*-valor=0.82

Se mantiene la hipótesis nula de independencia. Que un individuo tenga la enfermedad no depende de si ha estado expuesto o no

Razón de ventajas=1.07

Al ser no significativo no se interpreta

IC al 95% para la razón de ventajas =(0.55, 2.10)

El 1 pertenece al intervalo de confianza. Que un individuo tenga la enfermedad no depende de si ha estado expuesto o no

Test de Mc Nemar

En este caso disponemos de dos muestras relacionadas

Los mismos
individuos

Parejas
homogéneas

Objetivo

Analizar la
efectividad de una
visita para la venta
de un producto

Estudiar
diferencias entre
tratamientos

Especialmente indicado para los
diseños “antes” y “después”

Test de Mc Nemar

Ejemplo

Medicamento para la hipertensión

Después

	Alto	Bajo	Total
Antes Alto	a	b	a+b
Bajo	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Han cambiado con el tratamiento

No han cambiado con el tratamiento

$$\chi^2 = \frac{\left(b - \frac{b+c}{2}\right)^2}{\frac{b+c}{2}} + \frac{\left(c - \frac{b+c}{2}\right)^2}{\frac{b+c}{2}} = \frac{(b-c)^2}{b+c}$$

Se compara con

$$\chi_{1,\alpha}^2$$

Ejemplo 5

Se quiere analizar si un determinado fármaco es eficaz en el tratamiento de la hipertensión, para ello se ha realizado un estudio con 317 pacientes midiendo sus valores tensoriales antes y después de administrarles el medicamento, obteniendo los siguientes resultados:

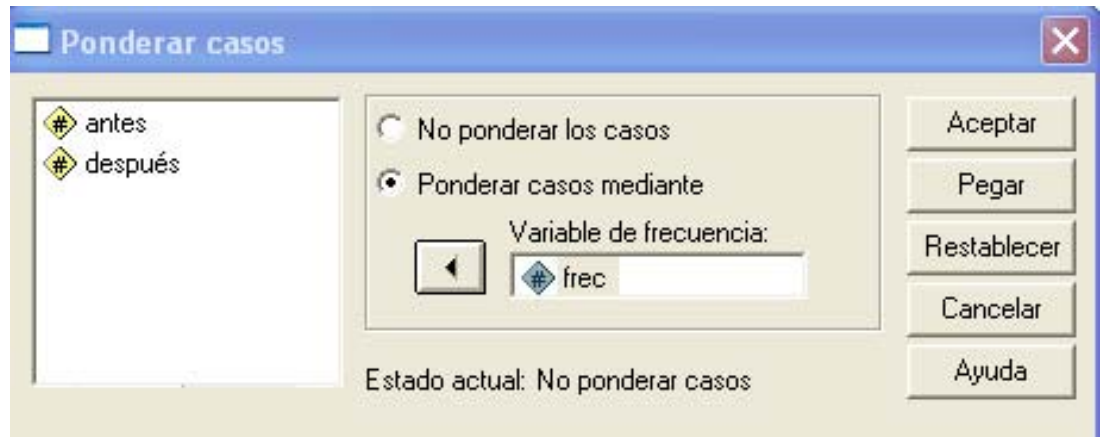
		Después		
		Alto	Bajo	Total
Antes	Alto	39	113	152
	Bajo	15	150	165
	Total	54	263	317

H_0 : El medicamento no produce ningún efecto sobre la hipertensión

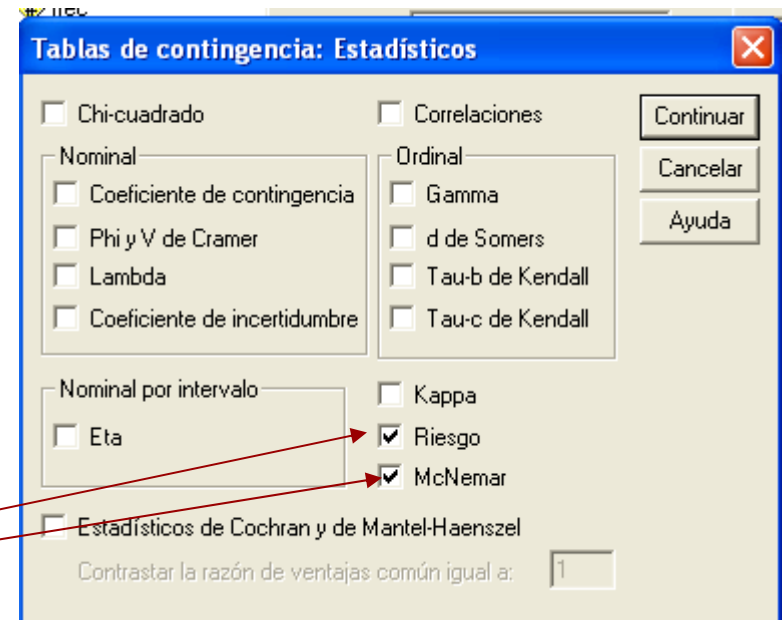
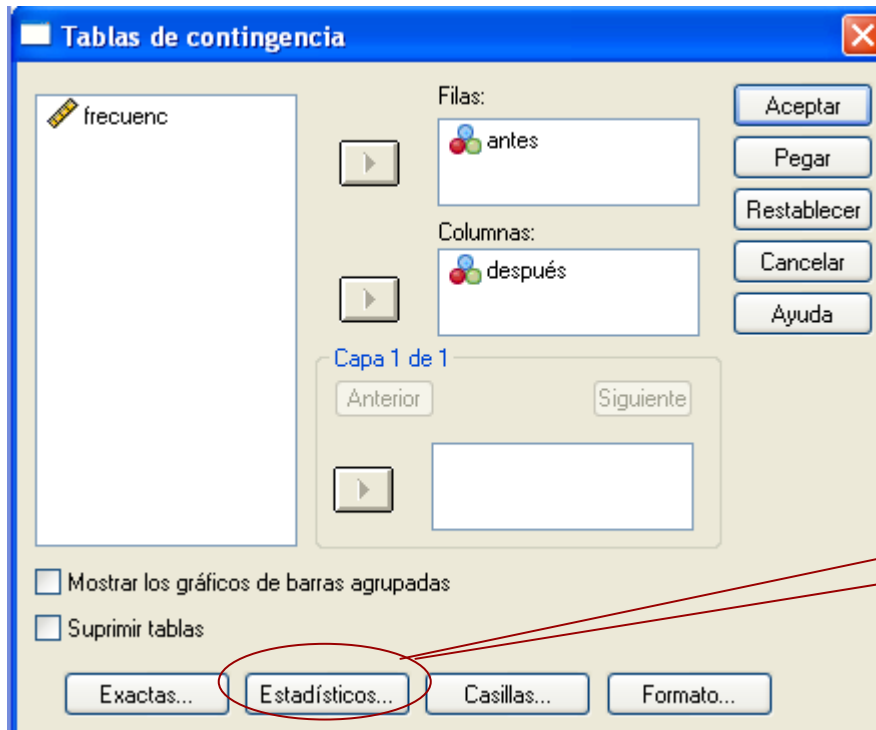
$$\chi^2 = \frac{(113 - 15)^2}{128} = 75.03$$

Ejemplo 5

Datos → Ponderar casos



Analizar → Estadísticos Descriptivos → Tablas de contingencia



Ejemplo 5

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		,000 ^a
N de casos válidos	317	

a. Utilizada la distribución binomial

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ANTES (Alto / Bajo)	3,451	1,813	6,569
Para la cohorte DESPUÉS = Alto	2,822	1,623	4,908
Para la cohorte DESPUÉS = bajo	,818	,736	,908
N de casos válidos	317		

Ejemplo 5

¿El tratamiento para la hipertensión,
tiene algún efecto?

$$\chi^2 = 75.03$$

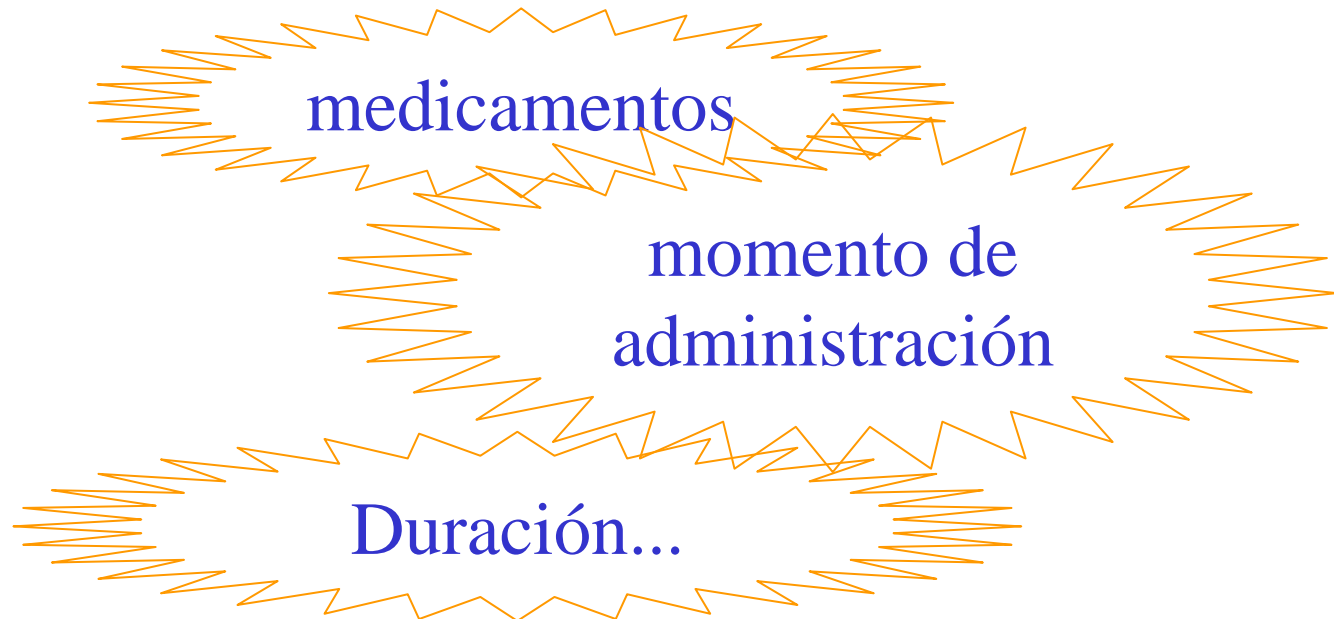
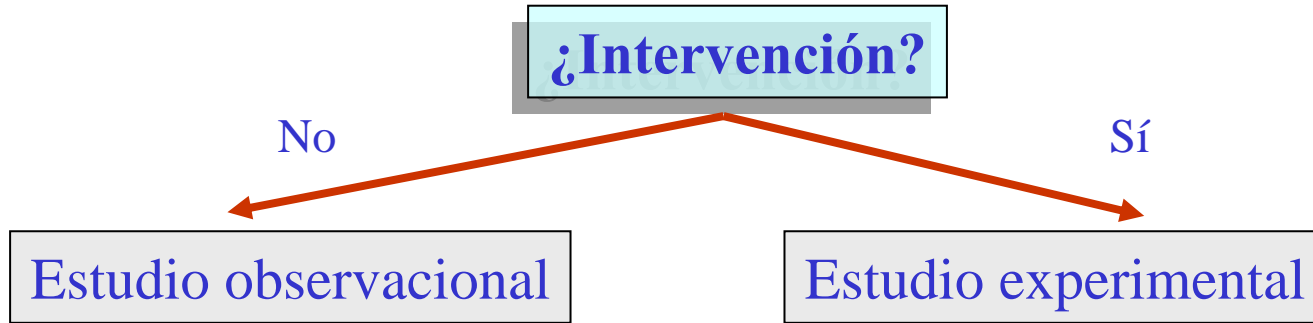
P-valor=0

Se rechaza la hipótesis nula de independencia. Existe asociación entre estar tomando el medicamento y reducir la tensión

OR=b/c=Razón de ventajas=7.5

Los pacientes que toman el medicamento, son 7.5 veces más propensos a reducir la tensión que a aumentarla

Tipos de estudios



Estudios experimentales frente a los estudios observacionales.

Ejemplo 6

Se realiza un experimento para estudiar la efectividad de una vacuna contra la gripe. Para ello se invitó a un grupo de voluntarios a participar en dicho experimento y se eligieron aleatoriamente los individuos a los que se les iba a aplicar la vacuna y a los que se les iba a suministrar un placebo.

Ejemplo 7

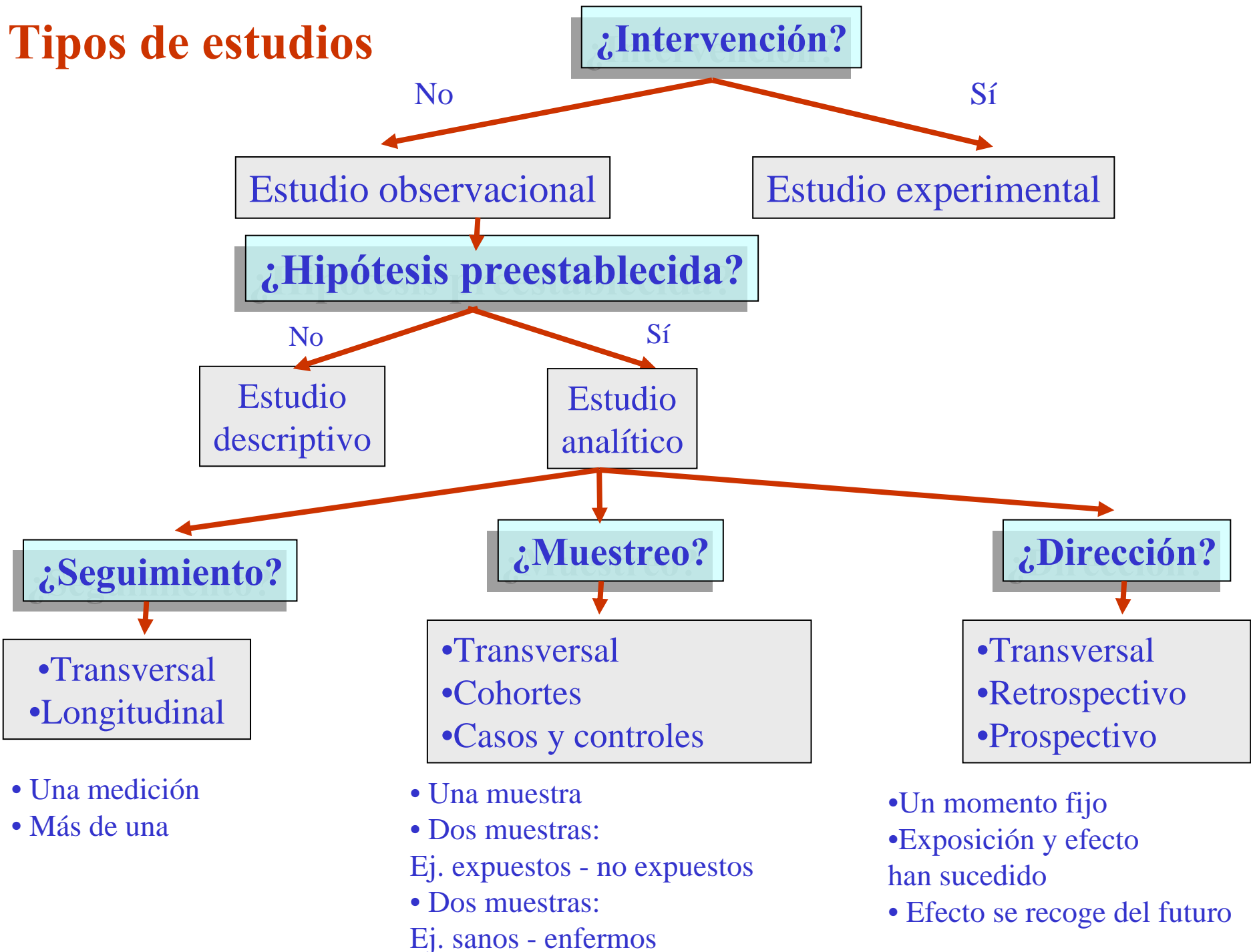
En un estudio oncológico se desea saber si el cáncer de pulmón (efecto) guarda relación con el hecho de que el individuo sea fumador o no (factor de riesgo).

Estudios experimentales frente a los estudios observacionales.


Los estudios observacionales:

- Se estudian sobre toda la población
- Reflejan la realidad tal y como ocurre.
- Permiten estudiar sucesos poco frecuentes o prolongados en el tiempo.
- Su mala fama se debe, en muchos casos, a su exagerada utilización.

Tipos de estudios



**Estudios
transversales:**
recoge las
características
de una
muestra de
individuos, en
un momento
dado

<i>Pasado</i>	<i>Situación actual:</i> <i>Fijamos y observamos...</i>	<i>Futuro</i>
	<p>Expuestos Expuestos y y enfermos no enfermos</p> <p style="text-align: center;">  Una muestra de individuos </p> <p>No expuestos No expuestos y y enfermos no enfermos</p>	

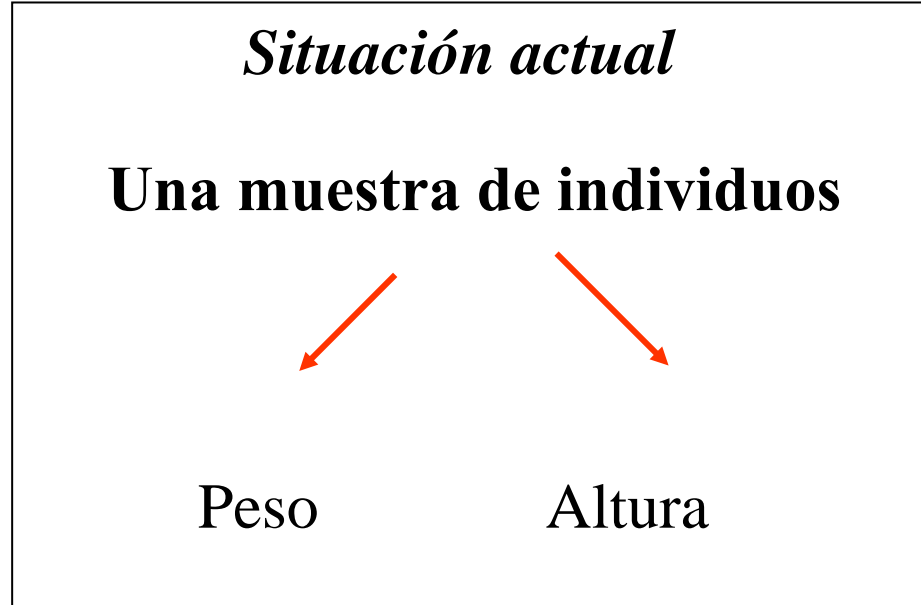
Análisis con:

**Chi-
cuadrado y
OR**

**Estudios
transversales:**
recoge las
características
de una
muestra de
individuos, en
un momento
dado

Análisis con:

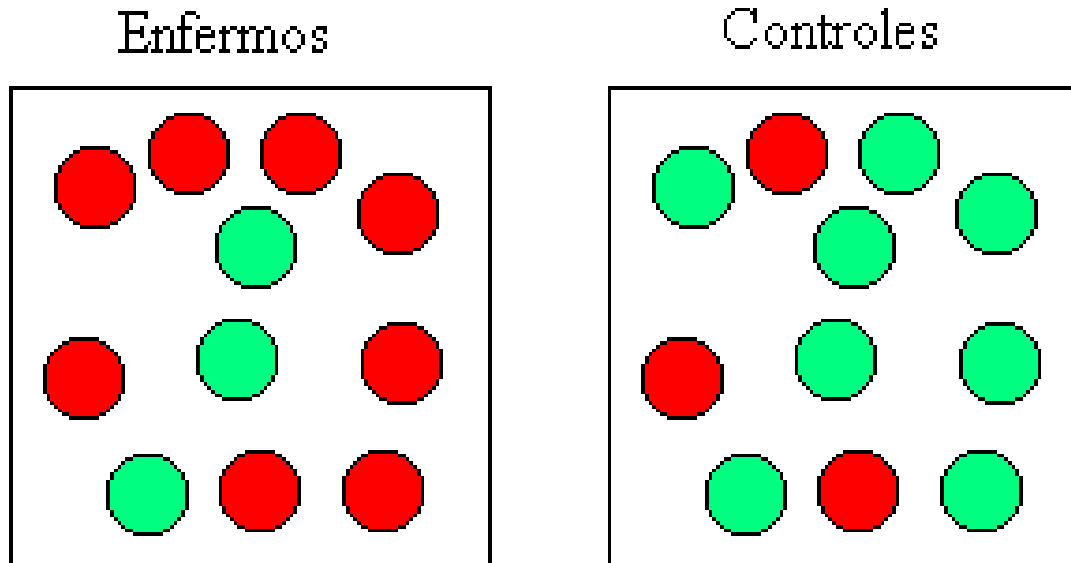
**Modelos
lineales**



Tipos de estudios

Caos y controles

Se confirmará que la exposición al factor ha provocado la enfermedad, si el factor bajo investigación se presenta con mayor frecuencia relativa en los casos de enfermedad que en los controles.



Tipos de estudios

Caos y controles

No se puede calcular el *RR*.

Ejemplo 8

Se consideran 40 individuos que padecen cáncer y 50 que no lo padecen y posteriormente se clasifican según que sean o no trabajadores de una empresa sometidos a una exposición sospechosa de aumentar el riesgo de cáncer.

	Enfermos	Sanos	
Exposición a factor de riesgo	30	5	35
No exposición a factor de riesgo	10	45	55
Total	40	50	90

RR=4.71

Tipos de estudios

Caos y controles

Multiplicamos por 10 el número de personas enfermas seleccionadas

	Enfermos	Sanos	
Exposición a factor de riesgo	300	5	305
No exposición a factor de riesgo	100	45	145
Total	400	50	450

RR=1.42

Multiplicamos por 10 el número de personas sanas:

	Enfermos	Sanos	
Exposición a factor de riesgo	30	50	80
No exposición a factor de riesgo	10	450	460
Total	40	500	540

RR=17.85

Ejemplo: Estudio Retrospectivo y de Casos y controles

<i>Observamos el pasado</i>	<i>Situación actual: fijamos...</i>	<i>Futuro</i>
Estaban Expuestos	Muestra de enfermos	
No estaban Expuestos		
Estaban Expuestos	Muestra de no enfermos	
No estaban Expuestos		

Análisis con:

**Chi-
cuadrado y
OR**

“Características epidemiológicas relacionadas con el cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas”

Se trata de un estudio de casos y controles basado en casos.

Los casos se obtuvieron del Registro de Tumores del Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre mujeres que habían sido diagnosticadas de novo de cáncer de mama entre enero de 1990 y diciembre de 1992 y que pertenecían a un área sanitaria de la Comunidad de Madrid.

Los controles fueron seleccionados aleatoriamente en las salas de espera de los centros de salud equiparándose a su control en edad, zona geográfica y actividad hormonal (premenopáusicas o menopáusicas). Los controles no debían presentar ninguna neoplasia ginecológica tras el examen clínico y mamográfico el cual fue realizado previamente a su inclusión en el estudio (como control).

Ejemplo: Estudio Transversal y de Casos y controles

<i>Observamos el pasado</i>	<i>Situación actual: fijamos...</i>	<i>Futuro</i>
	<p>Muestra de enfermos</p> <p>↓</p> <p>Características</p> <p>Muestra de no enfermos</p> <p>↓</p> <p>Características</p>	

Ejemplo: Estudio Prospectivo y de Casos y controles

<i>Pasado</i>	<i>Situación actual: Fijamos...</i>	<i>Observamos el futuro</i>
	Muestra de Enfermos	Respuesta media
	Muestra de no enfermos	Respuesta media

Análisis con:

Test de la t

Ejemplo: Estudio Prospectivo y de Cohortes

<i>Pasado</i>	<i>Situación actual: Fijamos...</i>	<i>Observamos el futuro</i>
	Muestra de expuestos	Enferman No enferman
	Muestra de no expuestos	Enferman No enferman

Análisis con:

**Chi-cuadrado
y OR, RR**

Ejemplo: Estudio Prospectivo y de Cohortes

<i>Pasado</i>	<i>Situación actual: Fijamos...</i>	<i>Observamos el futuro</i>
	Muestra de expuestos	→ Respuesta media
	Muestra de no expuestos	→ Respuesta media

Análisis con:

Test de la t

Tipos de estudios

Ejemplo 8

Planificamos tres experiencias distintas para comprobar si el peso de un recién nacido guarda relación con el hecho de que la madre sea o no fumadora.

Primera característica: “peso” del niño

“Bajo” o “Normal”

Segunda característica: “fumar”

”Sí fuman” o ”No fuman”

Tipos de estudios

		A	\bar{A}	
		Bajo	Normal	Totales
B	Sí fuma			80
\bar{B}	No fuma			320
Totales		46	354	400

¿De qué tipo es este estudio si los datos se han recogido de 400 partos al azar y se clasifican con arreglo a la tabla?

¿Si los datos se han obtenido tomando 80 futuras madres fumadoras y 320 no fumadoras y, llegado el parto, se anota qué sucede con el peso del niño?

¿Si los datos se han obtenido tomando 80 futuras madres fumadoras y 320 no fumadoras y, llegado el parto, se anota qué sucede con el peso del niño?

Estudios transversales.

Ventajas y principales aplicaciones:

- Se pueden obtener conclusiones de una forma rápida y sencilla.
- Permiten conocer la distribución de una determinada variable
- Se aplican por ejemplo en los estudios de utilización de medicamentos

Inconvenientes:

- No son apropiados para enfermedades de corta duración o raras.
- No se puede inferir que el estar expuesto sea un factor de riesgo para contraer la enfermedad, se desconoce desde hace cuánto tiempo está presente la enfermedad.
- No se puede concluir que el factor de riesgo sea consecuencia o causa de la enfermedad a pesar de que exista relación entre el factor.

Estudios de cohortes

Ventajas:

- Permite detectar reacciones adversas de ciertos medicamentos no conocidas hasta el momento.
- La potencia es mayor que en los estudios transversales.

Inconvenientes:

- En los prospectivos, se tarda un tiempo desde que se comienza hasta que se obtienen resultados.
- Cuanto más “rara” es la enfermedad, más amplia debe ser la muestra que debemos tomar en la población.
- En los prospectivos, si un individuo conoce que está expuesto a un factor puede cambiar su comportamiento. (Importancia del ciego en EC)
- El mismo observador puede sesgar los resultados al prestar inconscientemente más atención a la recogida de datos del individuo expuesto.
- En los prospectivos, dificultades para obtener los individuos, deben seleccionarse de poblaciones accesibles, dispuestos a cooperar y sobre todo estables.

Estudios de casos controles

Ventajas:

- Es especialmente útil en las enfermedades que denominamos raras.
- Es apropiado cuando no se conoce de antemano cuál es el factor que ha podido provocar la enfermedad y se opta por explorar a la vez varios factores.
- Permite estudiar factores de riesgo de forma rápida, sencilla y relativamente barata.

Inconvenientes:

- Poco útiles cuando la frecuencia de exposición al factor es relativamente pequeña.
- Puede haber una sobrestimación en el grupo de enfermos clasificados como expuestos al factor.
- El investigador puede aumentar falsamente la frecuencia de exposición en el grupo de enfermos al interrogar más detalladamente a este grupo.
- En los prospectivos, dificultades para obtener los individuos, deben seleccionarse de poblaciones accesibles, dispuestos a cooperar y sobre todo estables.