

# Capítulo 1

# Epidemiología para el pediatra. Segunda parte

06



# Epidemiología para el pediatra. Segunda parte



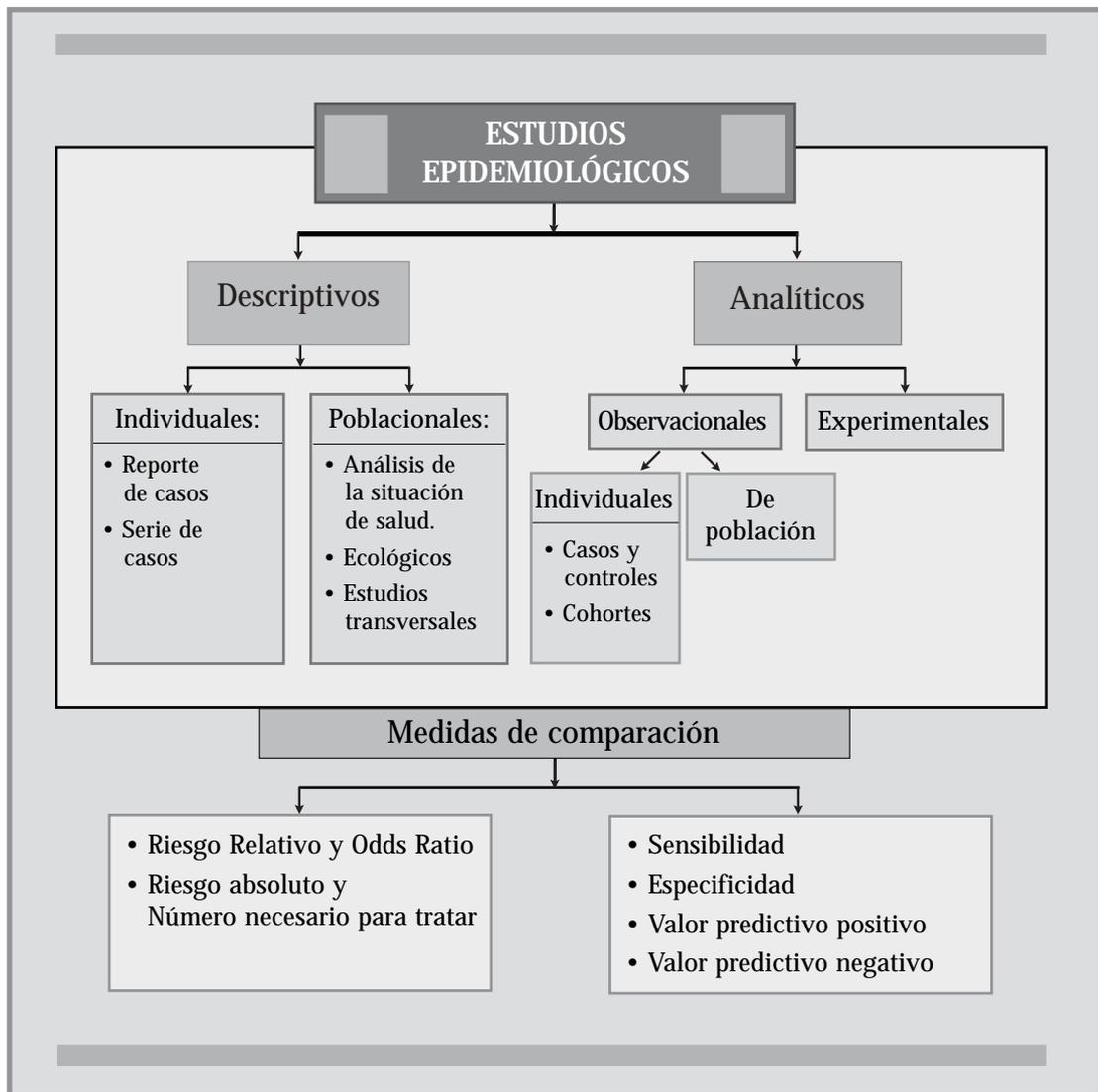
## Dr. Alberto César Manterola

Médico Pediatra. Diplomado en Salud Pública. Epidemiólogo. Ex Jefe del Departamento de Promoción y Protección de la Salud de la Secretaría de Salud Pública de la Ciudad de Buenos Aires. Ex Jefe del Servicio de Infectología y Epidemiología del Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de Buenos Aires. Ex Director Médico Adjunto del mismo hospital. Ex Presidente y actualmente miembro de la Subcomisión de Epidemiología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Miembro de la Comisión Directiva de Medicina y Sociedad y Director del Comité Editorial de la Revista Medicina y Sociedad.

## Objetivos educacionales

- Establecer las diferencias entre estudios epidemiológicos descriptivos y analíticos.
- Interpretar estudios epidemiológicos de cohortes y de casos y controles, señalar sus ventajas y desventajas y su utilización.
- Programar estudios epidemiológicos y reconocer la importancia de una buena selección de los expuestos y no expuestos y de los casos y los controles.
- Aplicar las medidas de comparación riesgo relativo y odds ratio, riesgo absoluto y comprender el sentido de los intervalos de confianza.
- Reconocer la importancia de las medidas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

## Esquema de contenidos



# Estudios epidemiológicos

La epidemiología estudia la distribución y las causas de las enfermedades de la población. Los estudios epidemiológicos se dividen en:

- descriptivos** (evalúan la distribución), y
- analíticos** (evalúan las causas).

## Estudios descriptivos

Se pueden clasificar a su vez en:

- individuales**, o
- de población**.

### Estudios individuales

**Reporte de casos:** para enfermedades raras y nuevas una buena descripción de un caso o de pocos casos puede tener mucho valor. Describen las características de la afección, su sintomatología, evolución, respuesta a un tratamiento, pronóstico y hasta pueden establecerse hipótesis causales.

**Serie de casos:** el reporte de casos se programa con anticipación y se releva un número importante de pacientes.

Los instrumentos fundamentales para este tipo de estudios son buenas historias clínicas de los pacientes. Un ejemplo ha sido la descripción de raras localizaciones de infecciones por *Pneumocystis carinii*, en grupos de hombres homosexuales en Estados Unidos, que llevó por sucesivos pasos y estudios al descubrimiento del VIH y del SIDA.

### Estudios poblacionales

**Análisis de la situación de salud:** se relevan datos de una población determinada y, mediante los registros disponibles, se describen sus características relacionadas directa o indirectamente con la salud y la enfermedad. Se deben incluir como características no solo los datos propios de la salud (morbilidad, mortalidad, mortalidad infantil, recursos para la atención de la salud), sino también los datos del saneamiento ambiental (agua potable, excretas, contaminación de efluentes) y de la situación socioeconómica cultural (nivel de ingreso, situaciones de inequidad, trabajo, vivienda y su equipamiento, escolaridad de los habitantes, participación en el diagnóstico y tratamiento de problemas comunitarios). Si no se tienen en cuenta todos estos datos el análisis de la situación de salud no proporcionará la información necesaria para lograr cambios.

Un tipo especial de estudios descriptivos poblacionales son los de **correlación**, denominados también **ecológicos**, en los que se trata de correlacionar en distintos países o regiones la presencia simultánea de un factor de riesgo y una afección, con base en los registros existentes.

Un ejemplo: estudio sobre la alimentación con alto contenido de grasas saturadas e infarto agudo de miocardio (Estudio comparativo de varios países de Europa).

El problema que plantean estos estudios es la posibilidad de que existan múltiples variaciones que interfieran en la relación entre el factor de riesgo y la enfermedad o daño. De todas maneras sirven como inicio de investigaciones causales.

**Estudios transversales:** se los denomina también de población. La recolección de los datos se realiza mediante un interrogatorio a toda una población o a una muestra representativa, de una serie de características de las personas y el medio ambiente junto a presencia en esas mismas personas de patologías o factores de riesgo.

Ejemplo: se quiere analizar la relación entre el hábito de fumar y la aparición de cáncer de pulmón o bronquitis crónica. El relevamiento de datos incluirá el factor de riesgo (hábito de fumar), las patologías que se buscan, otras patologías y otras características que podrían influir.

Los estudios de población no permiten inferencias causales, ya que los datos se toman al mismo tiempo y por lo tanto no se puede asegurar que un factor sea anterior a otro. De cualquier manera son muy útiles porque señalan relaciones importantes entre diferentes factores y permite el enunciado de hipótesis causales, que deben ser estudiadas con otros medios.

## Estudios analíticos

Son los estudios básicos de la epidemiología. Se los divide en:

- experimentales**, y
- observacionales.**

### Estudios experimentales

Cuando se quiere relacionar una probable causa con un efecto lo mejor sería realizar un estudio experimental en donde el investigador maneja todas o casi todas las situaciones que se pudieran presentar.

Por ejemplo: si se quiere analizar las ventajas de un nuevo tratamiento que podría mejorar o curar una enfermedad en forma más eficaz que un tratamiento tradicional, un experimento sería lo más adecuado. Para que sea ético deben existir dudas fundadas sobre el efecto del nuevo tratamiento, ya que al grupo control no se le aplicará.

**En la mayor parte de las situaciones epidemiológicas, no es posible hacer experimentos por razones éticas.**

Por ejemplo: cuando se estudió la relación entre rubéola en el embarazo y rubéola congénita; un experimento que tomara mujeres embarazadas susceptibles a la rubéola y les hiciera contraer la rubéola a un grupo y a otro dejarlo como control, no era posible por razones obvias.

En otros casos; si una droga ya tiene datos objetivos para considerarla eficaz no se puede privar de esa droga a los pacientes que formarían parte del grupo control.

La epidemiología tiene todo el poder de analizar lo que podríamos llamar los “experimentos naturales”: es decir la observación, sin intervención del investigador, de lo que sucede en la población con la relación de factores de riesgo y efectos o enfermedades.

## Estudios observacionales

Diseños individuales y de población.

### Estudios analíticos observacionales individuales

- estudios de cohorte,
- estudios de casos y controles.

#### Estudios de cohorte

Por ejemplo: la hipótesis que queremos estudiar es que los hijos de madres analfabetas tienen mayor proporción de hijos menores de 2 años con desnutrición. Una forma de comprobar la hipótesis sería tomar a un grupo de madres analfabetas a partir del nacimiento de un hijo y seguir a los niños durante 2 años para conocer el porcentaje de hijos desnutridos (al que podríamos llamar también riesgo de desnutrición). Al mismo tiempo hay que tomar a otro grupo de madres que no sean analfabetas y también seguir a los hijos durante 2 años.

Tomamos 2 cohortes que se diferencian entre sí por su educación. Se demostraría la posible relación causal si el riesgo de tener hijos desnutridos fuera significativamente mayor en el grupo de madres analfabetas.

Lo ideal en este estudio es que las madres sólo se diferencien en si son analfabetas o no. Pero este ideal es muchas veces difícil de alcanzar, ya que el analfabetismo puede estar relacionado con otras variables que también podrían tener que ver con la desnutrición de los niños (variables confundidoras).

#### Limitaciones de los estudios de cohorte

- Los estudios de cohorte tienen menos potencia metodológica porque no se pueden controlar todas las variables como en los estudios experimentales.
- El estudio planteado exige dos años de seguimiento a cada niño. Si el estudio pretendía encontrar factores de riesgo para implementar un programa preventivo en los grupos de más riesgo tardará demasiado tiempo en tener resultados operativos.
- Alto costo del seguimiento de las personas.
- Posibilidad que haya abandonos, que podría tener motivos relacionados con el factor o con el efecto.
- Posibilidad de que a lo largo del estudio cambien los criterios diagnósticos (en ese caso se debe seguir respetando las definiciones establecidas al principio).
- Otra desventaja es el llamado *sesgo del observador*: la persona que realiza el seguimiento conoce la distribución de las personas en expuestos o no expuestos y la hipótesis del trabajo. Para evitar este sesgo las definiciones deben ser muy claras y objetivas, y si fuera posible, el observador no debería conocer la distribución (*mecanismo de ciego*).

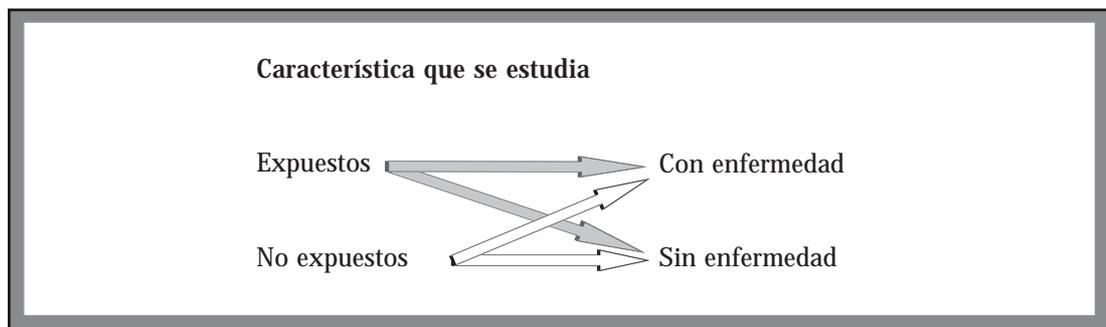
Los estudios de cohorte son muy útiles para factores de riesgo o exposiciones poco comunes.

En los estudios de cohorte se parte de la exposición o factor de riesgo, con un grupo expuesto y otro control y se los sigue para observar la aparición de un efecto, enfermedad o daño.

Por ejemplo, si se quiere conocer si la exposición familiar en talleres o fábricas donde se manipula plomo puede provocar un aumento intoxicaciones por el metal en los niños, costará mucho encontrar personas expuestas si se busca en la población general pero si se toman las familias de los trabajadores de una fábrica que manipulan plomo como los expuestos, el número necesario de casos se obtendrá más fácilmente. En este caso los controles podrían ser trabajadores de la misma fábrica que no tengan contacto con plomo.

- Figura 1 -

### Esquema de un estudio de cohortes



En la Tabla siguiente esto puede verse con más facilidad. Se presentan los datos (cifras ficticias) sobre hijos desnutridos de madres analfabetas.

- Tabla 1 -

### Analfabetismo en la madre y su relación con la desnutrición de los hijos antes de los 2 años (las cifras son ficticias)

		Hijo desnutrido		
		SI	NO	Total
Madre	SI	12	28	40
Analfabeta	NO	8	112	120
<b>Total</b>		<b>20</b>	<b>140</b>	<b>160</b>

Las cifras de los estudios de cohorte se analizan mediante la búsqueda del riesgo relativo.

El riesgo de una madre analfabeta de tener un hijo desnutrido es igual a  $12/40 = 0,3$  lo que es igual al 30%.

El riesgo de la madre no analfabeta es  $8/120 = 0,067$  o 6,7%.

**Riesgo Relativo** es el riesgo de los que tienen el factor de riesgo o exposición dividido el riesgo de los que no lo tienen. En este caso sería  $30\%/6,7\% = 4,47$ . Más adelante veremos que significado tienen estas cifras.

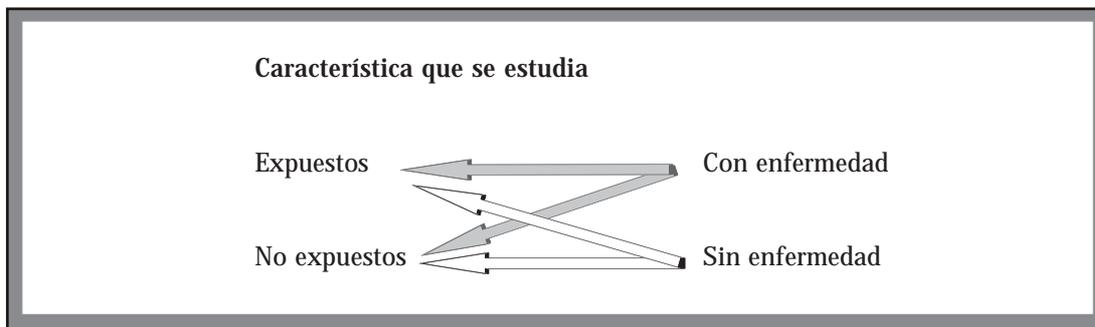
**Estudio de casos y controles**

El otro estudio analítico observacional es el de **casos y controles**.

En los estudios de casos y controles se parte de los casos y no del factor de riesgo.

En la misma población anterior detectamos aquellos niños menores de 2 años desnutridos (en un centro de salud, en el hospital o mediante un recorrido casa por casa pesando y midiendo a los niños). Esos serán nuestros casos. Luego buscamos un grupo de niños controles que tengan en lo posible las mismas características que los casos pero que no estén desnutridos. En los 2 grupos investigamos la escolaridad de las madres y las clasificamos en analfabetas o no analfabetas. Con estos datos se arma una tabla igual a la *Tabla 1* pero que se analiza desde los casos hacia el factor de riesgo estudiado o sea al revés de los estudios de cohorte; lo que comparamos es la proporción de madres analfabetas entre los hijos desnutridos con la proporción de madres analfabetas entre los niños normales. Es decir se va desde el efecto, daño o enfermedad, hacia las posibles causas.

- Figura 2 -  
**Esquema de estudio de casos y controles**



Lo podemos ver más claramente en la *Tabla 2*.

- Tabla 2 -  
**Analfabetismo de las madres según desnutrición o no de los niños**

		Hijo desnutrido		Total
		SÍ	NO	
Madre	SÍ	12	9	21
Analfabetas	NO	8	71	79
<b>Total</b>		<b>20</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Primero, se diagnostica desnutrición en 20 niños menores de 2 años y se busca un grupo control de niños con características similares a los otros en cuanto a edad, sexo, condición socioeconómica pero que no sean desnutridos. Se detecta en los 100 niños el factor que estamos estudiando: el alfabetismo de la madre. Puede verse que de los 20 desnutridos, 12 madres eran analfabetas y 8 no; y que de los 80 del grupo control sólo 9 eran analfabetas y 71 no.

El análisis de estas cifras se hace calculando el **Odds Ratio** que mide la razón de expuestos sobre no expuestos entre los casos dividido la misma razón entre los controles. Esto es complicado y en la práctica lo que se hace es una división que lleva:

- en el numerador el producto de los casos que cumplen las condiciones que confirman la hipótesis (madre analfabeta hijo desnutrido x madre no analfabeta hijo no desnutrido);
- en el denominador el producto de aquellos casos que están en contra de la hipótesis (Madre analfabeta hijo no desnutrido x madre no analfabeta hijo desnutrido).

$$\text{O sea } \frac{12 \times 71}{9 \times 8} = 11,8$$

El Odds Ratio es 11,8

Más adelante veremos que significado darle a esta cifra.

Tienen la ventaja que dan datos bastante útiles en poco tiempo y con bajo costo. También se pueden estudiar otros factores de riesgo en ambas poblaciones.

Los estudios de casos y controles son especialmente utilizados cuando el número de casos es poco frecuente.

## Limitaciones de los estudios de casos y controles

- Una de las dificultades que plantean es que en la mayor parte de estos estudios tanto el factor de riesgo (o exposición) como el efecto, enfermedad o daño ya han sucedido y generalmente no han sido registrados por los investigadores siendo difícil que se hayan seguido definiciones estrictas de los elementos en juego (definición de analfabetismo y desnutrición). También podría suceder que la relación temporal entre el factor y el efecto no esté clara y por lo tanto no puede establecerse una relación causal cierta.
- Si los datos dependen de lo que aporten los participantes puede aparecer el **sesgo del recuerdo**. Está probado que recuerdan más los enfermos que los sanos en relación a una dolencia. Por ejemplo: los familiares de los niños intoxicados con plomo van a recordar con más facilidad la exposición al metal que la familia de los niños sanos. A esto se le llama sesgo del recuerdo.
- Al igual que pasa con los estudios de cohorte se puede presentar el **sesgo del observador** que si conoce la hipótesis y quiénes son los enfermos, inconscientemente va a clasificar a los casos dudosos como expuestos. Para evitar este sesgo se recomienda que el observador no conozca la condición de caso o control de las personas del estudio.
- También aquí la forma de diagnóstico puede variar con el tiempo y en diferentes centros de diagnóstico y tratamiento. Se recomienda ser muy preciso en las definiciones operativas para el estudio.
- Otro problema que afecta a los estudios de casos y controles es lograr que los casos y los controles sean comparables en muchas de sus variables. El mejor estudio sería tener

como casos a todos los diagnosticados durante un tiempo, en un lugar (debe haber excelentes registros de enfermedad o daño) y utilizar como controles a una muestra representativa de la población sana.

Esto quizás podría hacerse en algunos países con sistemas de registro muy depurados, pero no es lo común en países como el nuestro, salvo en algunos centros de atención en contacto muy directo con la comunidad de atención que podrían tener detectados todos los casos y los controles saldrían de la misma población. Pero probablemente el número de casos será escaso y no permitirá resultados significativos.

Una opción interesante es basarse en los casos hospitalarios. Un servicio especializado puede detectar la totalidad de los casos de una patología que se acerquen al hospital. Y los controles pueden ser una muestra de pacientes de otras patologías o que concurren para exámenes en salud. En este caso es posible que los controles sean similares a los casos en cuanto a condiciones socioeconómicas, y que provengan del mismo radio geográfico. Pero esto hay que controlarlo.

- También es probable que los controles (pacientes) hospitalarios sean más colaborativos que las personas sanas de la comunidad. Esto evita el **sesgo del rechazo**.

Pero puede suceder que las personas que concurren a un hospital tengan algunos factores de riesgo en mayor proporción que los que no concurren; esto va a subestimar la relación entre el factor de riesgo o exposición y el daño o enfermedad. Por ejemplo: si se quiere relacionar el síndrome de muerte súbita del lactante con el consumo de tabaco de los padres y se toman como casos los niños que padecieron ese síndrome detectados en el hospital y como controles otros lactantes atendidos por distintas patologías, puede suceder que en los controles aparezca una proporción más alta de consumidores de tabaco que lo que habría en la población general, consumo que está relacionado con enfermedades respiratorias en los niños. Esto va a disminuir la fuerza de la asociación.

Para evitar este sesgo se podrían tomar como controles a familiares o vecinos que no tienen la patología en estudio. Esto vale la pena pero aumenta el trabajo, el tiempo y el costo de la investigación.

El número de controles por cada caso puede variar de un estudio a otro. Si el número de casos es grande con un número igual de controles es suficiente. Pero, como sucede la mayor parte de las veces, los casos son pocos y se aconseja que los controles sean el doble, el triple y hasta el cuádruple. En el ejemplo de muerte súbita se tomaron 4 controles por cada caso.

Cuando el número de los participantes en el estudio es grande se puede esperar que variables como edad, sexo o condición económica se distribuyan en una proporción parecida en los casos y los controles.

Pero si los participantes son pocos, esta condición no siempre se cumple. En el ejemplo puede suceder que los niños del síndrome de muerte súbita sean todos menores de 3 meses y que los controles tengan entre 3 y 6 meses. Las conclusiones que se sacan del estudio estarán ciertamente sesgadas. Para evitar el problema se aconseja estratificar por las variables más importantes los controles en relación a los casos: por cada caso de muerte súbita se toman 1 o 2 controles del mismo rango de edad, sexo y grupo socioeconómico. El resultado final mejora la fuerza de la asociación pero esas variables no pueden ser tenidas en cuenta en el análisis final.

Como el diseño del estudio, salvo en estudios con base poblacional, toma a un grupo de controles en forma

Los estudios de cohorte son mas útiles cuando el factor de riesgo es poco frecuente  
Los estudios de caso y control son mas útiles cuando la consecuencia posible es poco frecuente.

arbitraria, no son útiles para conocer la incidencia o prevalencia de las enfermedades. En cambio sí se pueden estudiar varios factores de riesgo o exposiciones.

## Estudios retrospectivos y prospectivos

Como la mayor parte de los **estudios de casos y controles** se hacen con datos retrospectivos (es decir el observador conoce datos de factores de riesgo o exposiciones y de efectos, o daños o enfermedades que ya sucedieron), en muchos lugares se considera todavía a estos estudios como retrospectivos.

Lo mismo sucede al revés con los estudios de **cohorte**, a los que se consideran como prospectivos.

Pero esto no es siempre así. Hay estudios de casos y controles que toman cada caso a medida que van sucediendo, les asigna uno o más controles y analiza la totalidad. Esto tiene la ventaja de que el observador puede recabar la información en forma directa y controlada.

Por ejemplo: un estudio que realizamos en el Hospital Ricardo Gutiérrez sobre factores de riesgo de Síndrome Urémico Hemolítico donde se tomaron en forma prospectiva todos los casos de SUH; cada caso se apareó con un control de la misma edad, nivel socioeconómico y zona de vivienda; un mismo observador interrogó a todos los participantes sobre los posibles factores de riesgo. Fue un estudio de casos y controles prospectivo.

También puede haber estudios de cohortes que toman datos del pasado tanto de exposiciones como daño. Es famosa una investigación sobre los soldados expuestos en la guerra al gas mostaza y la relación con trastornos de salud. Se tenían datos muy precisos sobre los soldados expuestos y se analizaron los registros médicos de ellos y de un grupo de soldados no expuestos.<sup>1</sup>

## Estudios analíticos observacionales de población

Estos estudios no son comunes. Sin embargo, son los que más expresan la potencia de la epidemiología para aplicar a la salud de la población.

Ejemplo: en una localidad donde se ha instalado una industria que podría contaminar el medio ambiente con problemas de salud para la población, se hace un estudio de incidencia de alguna enfermedad específica durante un período anterior y otro posterior a la instalación de la industria. También se puede comparar con una localidad cercana que tuviera tasas parecidas de la enfermedad que se busca.

También con este tipo de estudio se puede evaluar una nueva vacuna, que por alguna razón se hubiera aplicado en una ciudad y no en otras.

Pero este tipo de estudios tienen variables confundidoras y muchas veces no se puede lograr conclusiones definitivas. Por lo que se busca hacer estudios experimentales de población donde los investigadores puedan controlar mejor las variables.

---

<sup>1</sup> **Nota:** Se recomienda la lectura de las citas 4 y 7 que son el informe de dos trabajos excelentes de investigación epidemiológica, uno de casos y controles y otro de cohortes. Están en la Biblioteca de la SAP.

## Medidas de comparación

### Interpretación del Riesgo Relativo y de Odds Ratio

El riesgo relativo (RR) y el odds ratio (OR) son medidas de comparación entre 2 grupos de variables.

Se trata de una división entre el riesgo del grupo expuesto de tener el evento sobre el riesgo del grupo no expuesto.

Si los 2 riesgos fueran iguales el resultado sería 1.

Si el grupo expuesto tiene más riesgo el resultado será mayor a 1.

Si el grupo no expuesto tiene más riesgo el resultado será menor a 1.

**El riesgo relativo mide la aparición de una enfermedad o evento entre 2 poblaciones que tienen diferentes características o exposición.**

Como puede apreciarse el término riesgo no significa peligro, ya que hay exposiciones que pueden ser beneficiosas para la salud (podríamos llamarlas factores de protección), como por ejemplo las vacunaciones, la educación para la salud o los programas de pesquisa.

Cuando se calcula el riesgo relativo siempre se acompaña de una medida de dispersión: el intervalo de confianza 95%. (IC). Es decir como lo que se está tomando no es la totalidad de una población sino una parte de ella, sería posible que si se hace otro estudio distinto de esa población, el resultado fuera diferente. Los intervalos de confianza dependen de la fuerza del riesgo relativo y de la cantidad de personas que entran en el estudio.<sup>2</sup>

Los intervalos de confianza 95% miden la probabilidad de que el 95% del RR verdadero de una población se encuentre entre 2 cifras.

- Si el RR es mayor que 1 y la cifra más baja de IC 95% también es mayor que 1, significa que existe alta probabilidad de que exista un verdadero riesgo positivo.
- Con RR mayor que 1 y la cifra más baja del IC 95% es menor a 1 existe una probabilidad no despreciable de que el verdadero riesgo sea 1 o aun menor. Por lo tanto ese riesgo relativo no es significativo.
- No es significativo si el RR es menor que 1 y el IC 95% es 1 o menor.

Si bien el odds ratio (en España y en México lo llaman razón de momios) tiene una connotación diferente, su interpretación es la misma que la del riesgo relativo.

- Si es mayor que 1 y el intervalo de confianza más bajo es también mayor a 1 tiene significación estadística.
- Lo mismo sería significativo si el OR es menor a 1 y su IC más alto es también menor a 1.
- En cambio no son significativos cuando los intervalos de confianza están en el lado contrario al 1 del que está el odds ratio.

<sup>2</sup> **Nota:** no se especificará aquí la forma de calcular el intervalo de confianza, que puede ser leído en tratados de estadística.

Esto es igual al riesgo relativo.

Por ejemplo:

RR o OR	2,4 (IC 95% 1,3-3,7)	significativo
RR o OR	0,7 (IC 95% 0,55-0,86)	significativo
RR o OR	2,4 (IC 95% 0,8-3,2)	no significativo
RR o OR	0,7 (IC 95% 0,5-1,24)	no significativo

## Riesgo absoluto (RA) y Número Necesario para Tratar (NNT)

El riesgo absoluto (también llamado atribuible) es la diferencia numérica o porcentual entre el riesgo que tienen los expuestos de tener una consecuencia menos el riesgo de los no expuestos de tener la misma consecuencia y significa la frecuencia que tendría un efecto o enfermedad si no existiera la exposición que estamos evaluando, o sea, si todos tuvieran el mismo riesgo que los no expuestos.

En los estudios experimentales de tratamiento, (evaluación de nuevas drogas o métodos) el riesgo absoluto porcentual se utiliza para calcular el número de casos que deben ser tratados para conseguir un efecto beneficioso, que se calcula como la inversa de ese riesgo.

Por ejemplo: Los tratados con una droga tienen un 70% de mejoría; los no tratados un 55%. El riesgo absoluto sería 70% menos 55% = 15%.

El Número necesario para tratar (NNT) sería  $1/RA$ ; o sea  $1/15 = 6,6$ .

Es decir que para obtener un efecto beneficioso con la droga se deben tratar entre 6 y 7 personas.

De la misma manera se puede calcular el Número de casos necesario para que se produzca un efecto adverso o Número necesario para dañar (NND).

Por ejemplo: si con la misma droga se produce un efecto adverso en el 10%; y en los controles ese mismo efecto se da en el 2%, el riesgo absoluto sería  $10-2 = 8$ .

El Número necesario para dañar (NND) sería  $1/RA$ , o sea  $1/8 = 12,5$ .

Como puede verse el NNT es la mitad del NND; por lo tanto la droga es eficaz y consigue efectos beneficiosos, a pesar de que también produce efectos adversos. Faltaría conocer que son los beneficios y cuales los efectos adversos, para pensar en indicar la droga.

Esta forma de interpretar los resultados de los estudios, se desarrolló a partir de los avances de la Epidemiología Clínica. Pueden ser profundizados en textos y artículos de Medicina Basada en Evidencias.

## Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo

En toda población hay personas que sufren determinada enfermedad y otros no. Los métodos de diagnóstico se han mejorado mucho en los últimos años, pero es evidente que algunos métodos no detectan la totalidad de los enfermos (hay falsos negativos) y a su vez señalan como enfermos a personas sanas (falsos positivos).

Para su diagnóstico muchas enfermedades tienen **patrones de oro**, lo que significa que detectan la totalidad de los casos verdaderos y descartan todos los sanos.

Pero muchas veces esos patrones de oro son hallazgos de autopsia o de biopsias, o de técnicas muy sofisticadas de diagnóstico que no están disponibles en algunos lugares. Por esta razón se buscan técnicas más simples y aplicables y mediante estudios se las compara con el patrón de oro para conocer su valor como diagnóstico.

**Sensibilidad (S)** de una prueba es su capacidad para diagnosticar como enfermo a los verdaderamente enfermos. Si decimos que la sensibilidad es del 90%, señalamos que de 100 enfermos diagnosticamos 90 y que 10 son falsos negativos.

**Especificidad (E)** de una prueba es su capacidad para señalar como sanos a las personas verdaderamente sanas. Si es del 90% significa que 90 de cada 100 personas sanas, la prueba las reconoce así y que 10 son clasificadas como falsos positivos.

El **Valor Predictivo Positivo (VPP)** es la proporción de personas que padecen la enfermedad entre aquellos a los que la prueba les dio positiva.

**Valor Predictivo Negativo (VPN)** es la proporción de personas sanas entre el total que la prueba dio negativa.

– Tabla 3 –

### Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de una prueba

Prueba	Enfermedad		Total
	Sí	No	
Positiva	a	b	a+b
Negativa	c	d	c+d
<b>Total</b>	<b>a+c</b>	<b>b+d</b>	<b>a+b+c+d</b>

Sensibilidad:  $a/a+c$

Especificidad:  $d/b+d$

Valor Predictivo Positivo:  $a/a+b$

Valor Predictivo Negativo:  $d/c+d$

a: Verdaderos positivos

b: falsos positivos

c: falsos negativos

d: verdaderos negativos

Los valores de sensibilidad y especificidad dependen de la capacidad de la prueba. Los VPP y VPN dependen además de la prevalencia de la enfermedad en la población.

Cuando la patología es de baja prevalencia, con altos niveles de S y de E el VPP puede ser muy bajo, y se requieren otras pruebas de diferente tipo aplicadas al grupo de población que dio positivo con la primera prueba. Esto significa en la práctica aumentar la prevalencia de la enfermedad en el grupo que se estudia.

En cambio cuando la prevalencia es baja, un VPN prácticamente descarta la enfermedad.

Estos conceptos se aplican especialmente a las pruebas de pesquisa, que tienen como finalidad detectar en la población aquellos que están enfermos pero que todavía no han manifestado claramente la patología. Para eso se requieren pruebas de alta S, de manera que los falsos negativos sean pocos y ninguno, aunque no tenga tan alta E. Se requerirán otras pruebas de diagnóstico para la detección de los verdaderos enfermos.



## Ejercicio de Integración y Cierre

Analice las siguientes situaciones y responda las preguntas:

### Ejercicio 1

En un servicio de Hemoterapia, se investiga sistemáticamente toda la sangre de los donantes para anticuerpos antiVIH, con el método de Elisa, que tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 99%. Si la prevalencia real de la enfermedad entre los dadores es del 2% y se examinan 5.000 muestras.

- ¿Cuáles serán los valores predictivo positivo y predictivo negativo que se encuentran?
- ¿De qué manera podría aumentarse el valor predictivo positivo? Haga un comentario general sobre la aplicación a la clínica.

### Ejercicio 2

Se ha realizado un estudio de casos y controles para observar la asociación entre fumadores e infarto de miocardio (IM).

Dio los siguientes resultados:

	No fumadores (No expuestos)	Fumadores (expuestos) Número de paquetes por día		
		1/2	1	2
Casos	32	8	40	19
Controles	3.050	509	1.078	543

- Calcule el odds-ratio de infarto de miocardio para cada uno de los grupos de fumadores, tomando siempre a los no fumadores como referencia.

### Ejercicio 3

En el año 1987, 1.280 personas recibieron una transfusión de sangre proveniente de un servicio de hemoterapia; de ellas, 61 desarrollaron una hepatitis B a lo largo de 2 años de seguimiento. Se los comparó con 1.354 personas del mismo hospital pero que no habían recibido transfusión, de los cuales 7 desarrollaron hepatitis B en el mismo tiempo.

- ¿Que tipo de estudio es? Explique las razones.
- Identifique cual sería la medida de comparación a usar y calcúlela.

### Ejercicio 4

En Karelia (Finlandia) en 1970, fueron entrevistadas 125 mujeres casadas con infarto de miocardio y 250 controles.

Las preguntas estaban dirigidas a identificar mujeres con hipertensión, con antecedentes de dolor precordial y con diabetes. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

	Casos		Controles	
	Expuestos	No expuestos	Expuestos	No expuestos
Hipertensión	62	63	76	174
Dolor precordial	11	114	7	243
Diabetes	27	98	26	224

- ¿Que tipo de estudio es? ¿Que medida de comparación usaría?
- Calcule esa medida de comparación para los tres factores de exposición y haga un comentario sobre las diferencias obtenidas.

### Ejercicio 5

Es conocida la relación entre la edad de la madre y el nacimiento de niños con síndrome de Down. Planee la realización de un estudio que pueda averiguar la influencia de la edad del padre.

- Diseñelo y piense que variable o variables confundidoras debería tener en cuenta y como intentaría evitar que influyeran en el trabajo.



Compare sus respuestas con las que figuran en la Clave de Respuestas.

## Conclusiones

La epidemiología nos permite un conocimiento de la realidad de la situación de salud de las poblaciones y de las profundas inequidades que se presentan en la sociedad.

Es una ciencia de las comparaciones. Requiere de información fehaciente y para su recolección posee técnicas especiales que permiten confiar en la validez de los datos.

El análisis sistemático de los datos de los agentes de las enfermedades en relación con las personas en su medio ambiente, lleva a un mejor conocimiento de los problemas de salud.

La epidemiología expresa siempre los resultados de los estudios en forma probabilística, pero con una metodología precisa se acerca a la verdad causal de los problemas.

Es la base de las acciones en salud y su objetivo principal es la superación de las inequidades.

La utilización de la metodología epidemiológica se ha extendido también a la evaluación de los programas y a la gestión de los recursos y de los servicios

## Lecturas recomendadas

1. Bortman M. Métodos epidemiológicos. Subsecretaría de Salud. Ministerio de Salud y Acción Social, provincia de Neuquén.
2. Postgrado en Salud Social y Comunitaria. Módulo 2. Epidemiología. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, 2005.
3. MacMahon B, Pugh TF. Epidemiology. Principles and Methods. Little, Brown and Company. Boston, 1970.
4. Tully J, Viner RM, Coen PG et al. Risk and protective factors for Meningococcal disease in adolescents; matched cohort studies. *BMJ* 2006; 332(7539):445-450.
5. Duran P. De Broad Street a la epidemiología molecular. *Arch Argent Pediatr* 1997; 95(4):275-278.
6. Manual de epidemiología comunitaria. Editor Gianni Tognoni. Ed. CECOMET. Esmeraldas. Ecuador, 1997.
7. Li DK, Willinger M, Petitti DB, et al. Use of a dummy (pacifier) during sleep and risk of sudden infant death syndrome (SIDS): population based case-control study. *BMJ* 2006; 7,332(7532):18-22.

## Clave de respuestas



### Ejercicio 1

Para resolver estas preguntas lo mejor es armar una tabla de doble entrada donde se vuelquen los datos del enunciado. En las filas se registran los resultados de Elisa Positivo y negativo y en las columnas la infección con VIH real.

El total general son las 5.000 muestras examinadas. Como la prevalencia entre los 5.000 es del 2% el total de infectados es 100 y por lo tanto los no infectados son 4.900.

Como la **sensibilidad** del método es del 99% en la columna "enfermos" de los 100, 99 se registran como Elisa positivo y sólo 1 como Elisa negativo (falso negativo). De los 4.900 que no están infectados, como la **especificidad** del método es del 99%, 4851 de las muestras son registradas en la columna de no infectados y Elisa negativo, y 49 en los que el resultado es Elisa positivo (falsos positivos).

El valor predictivo positivo es igual a  $99 / (99 + 49)$ ; o sea 66,9% y el valor predictivo negativo es igual a  $4.851 / (4.851 + 1)$ ; o sea 99,98%.

Elisa	Infección con VIH		Total
	Sí	No	
Positivo	99	49	148
Negativo	1	4.851	4.852
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>4.900</b>	<b>5.000</b>

Esto significa que si en un servicio de Hemoterapia se toman muestras de todos los dados, con una prevalencia de la infección del 2%, de los 148 que den positivos para el VIH, sólo el 66,9% serán realmente positivos. ¿Le diría Ud. a todos los positivos que se ha encontrado la prueba positiva y que probablemente estén infectados con VIH, con una posibilidad del 33,1% de falsos positivos?

Con respecto a los negativos, el altísimo valor predictivo negativo, permite afirmar, sin otra prueba y con probabilidad de 99,98% que aquellos que tienen Elisa negativo no están infectados con el VIH.

A los efectos de mejorar el valor predictivo positivo se considera conveniente hacer una nueva prueba de otro tipo, como el Western Blot, a los 148 Elisa positivos, de los cuales 99 son realmente positivos.

La prueba de Western Blot es probable que tenga no menos del 95% de sensibilidad y 95% de especificidad. Veamos como queda la tabla.

Western Blot	Infectados con el VIH		Total
	Sí	No	
Positivo	94	2,5*	96,5*
Negativo	5	46,5*	51,5*
<b>Total</b>	<b>99</b>	<b>49</b>	<b>148</b>

\* Se trata de un ejemplo teórico, por eso se registran decimales.

En este caso el Valor Predictivo Positivo es de 97,4% y es evidente que estaríamos autorizados a considerar que las personas con Western Blot positivo como infectados.

Estas cifras permiten generalizar, que aun con pruebas muy sensibles y específicas, si la prevalencia de una enfermedad es baja, el VPP va a ser bajo y sube cuando la prevalencia es alta.

Calcule el VPP, con prueba de Elisa si la prevalencia de infección por VIH fuera del 2 por mil.

**Ejercicio 2**

OR del Infarto Agudo de Miocardio para 1/2 paquete por día =  $8 \times 3050 / 32 \times 509 = 1,49$

OR del Infarto Agudo de Miocardio para 1 paquete por día =  $40 \times 3050 / 32 \times 1078 = 3,53$

OR del Infarto Agudo de Miocardio para 2 paquetes por día =  $19 \times 3050 / 32 \times 343 = 5,28$

Esto significa que los que fuman 1/2 paquete de cigarrillos por día tienen 1,49 **más probabilidad** de tener un infarto de miocardio que los no fumadores; la probabilidad aumenta a 3,53 con 1 paquete por día y a 5,28 con 2 paquetes.

El aumento del daño con el aumento del factor de riesgo es una prueba indirecta de mecanismo causal.

Tener en cuenta que en este estudio no se han calculado los intervalos de confianza. Si en alguno de los cálculos el **intervalo de confianza del 95% es inferior a 1 el OR no es significativo.**

Como en todo estudio de casos y controles, aunque en este problema no se especifica, la selección de los casos y los controles es muy importante para que no se produzcan sesgos (**sesgo de selección**).

**Ejercicio 3**

Se trata de un **estudio de cohortes**, ya que son 2 grupos diferentes (uno que recibió transfusiones y el otro no) que *fueron seguidos para detectar la aparición de Hepatitis B*. Si bien se pudieron haber producido **sesgos** en la elección de los controles (ya que los transfundidos son el total de un período), el alto número de no transfundidos permite pensar que se trata de personas que tienen en promedio características comunes.

No se puede descartar el sesgo de una **variable confundidora**, que sería que los que recibieron transfusión tenían alguna enfermedad que podría hacerlos susceptibles a la Hepatitis B.

En un caso como este conviene calcular la medida de comparación que corresponde que es el **Riesgo Relativo (RR)** y **si su valor es muy alto, se puede inferir una alta probabilidad que estemos ante un fenómeno causal.**

Hagamos una tabla con los datos.

Transfundidos	Hepatitis B		Total
	Sí	No	
Sí	61	1.219	1.280
No	7	1.347	1.354

$RR = (61/1.280)/(7/1.354) = 9,22$

No se sacaron los intervalos de confianza 95, pero con una población tan grande y un riesgo relativo tan alto, puede inferirse la **probabilidad de un fenómeno causal.**



## Ejercicio 4

Es sin duda un **estudio casos y controles** ya que se parte de la enfermedad (infarto de miocardio para averiguar la frecuencia de los factores de riesgo (hipertensión, dolor precordial y diabetes). La medida de comparación a usar es el Odds Ratio (OR). Para calcular el OR, conviene hacer 3 tablas por separado, uno por cada factor de riesgo.

- Relación entre hipertensión e infarto de miocardio

Hipertensión	Infarto de miocardio	
	Sí	No
Sí	62	76
No	63	174
Total	125	250

OR para hipertensión e infarto de miocardio:  $(62 \times 174) / (76 \times 63) = 2,25$

- Relación entre dolor precordial e infarto de miocardio

Dolor Precordial	Infarto de miocardio	
	Sí	No
Sí	11	7
No	114	243
Total	125	250

OR para dolor precordial e infarto de miocardio  $(11 \times 243) / (7 \times 114) = 3,35$

- Relación entre Diabetes e infarto de miocardio

Diabetes	Infarto de miocardio	
	Sí	No
Sí	27	26
No	98	224
Total	125	250

OR para diabetes e infarto de miocardio:  $(27 \times 224) / (26 \times 98) = 2,37$

Comentario: en los 3 casos se advierte *una relación positiva entre el factor de riesgo y la enfermedad con pocas diferencias en los OR.*

## Ejercicio 5

El síndrome de Down no es una patología muy frecuente. Si se quisiera hacer un estudio de cohortes habría que tomar una gran cantidad de hombres de distintos grupos de edades y seguirlos durante mucho tiempo para lograr un número de casos que permita hacer un cálculo. Pero es un planteo típico para un estudio de **casos y controles**.

Por lo tanto en un servicio que traten niños con síndrome de Down se tomarán todos los casos que se presenten y se averiguará la edad de los padres.

Lo mismo se hará con un grupo control que padezcan otra patología o que concurran al mismo hospital para un control de salud.

El estudio puede ser retrospectivo si los datos de edad del padre y de algunas posibles variables confundidoras están disponibles. También se podría hacer en forma prospectiva.

La principal **variable confundidora** es la edad de la madre, ya que es conocida su relación con el nacimiento de hijos con el síndrome de Down.

Una manera de evitar la confusión que produce la edad de la madre es **estratificar** los casos y los controles.

Se toman los casos y se averigua la edad de la madre y se selecciona por cada caso uno o dos controles cuyas madres tengan el mismo rango de edad del caso.

Otra posibilidad es no hacer estratificación, dejarlo al azar, recoger los datos de edad de las madres tanto de los casos como de los controles y hacer el ajuste de tasas al terminar el trabajo.

Mediante este sistema también se podrían controlar otras variables confundidoras, como podría ser la cantidad de hijos que tiene la misma madre antes de su asignación al estudio. Se utilizan para el cálculo, estadísticas de variación múltiple, como la regresión logística múltiple.

