

Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica¹

Segunda edición

Richard K. Riegelman y Robert P. Hirsch

PARTE II:

Capítulo 5 (continuación). Análisis

Capítulo 6. Interpretación

Capítulo 7. Extrapolación

¹Título original: *Studying a Study and Testing a Test. How to Read the Medical Literature*. Second edition. © Richard K. Riegelman, Robert P. Hirsch. Publicado por Little, Brown and Company, Boston, Massachusetts 02108, Estados Unidos de América. Los pedidos del libro en inglés deben dirigirse a esta dirección.

Versión en español autorizada por Little, Brown and Company; se publica simultáneamente en forma de libro (Publicación Científica 531) y como serie en el *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. Traducción de José María Borrás, revisada por el Servicio Editorial de la Organización Panamericana de la Salud.

© Little, Brown and Company, 1989. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma ni por ningún medio de carácter mecánico o electrónico, incluidos fotocopia y grabación, ni tampoco mediante sistemas de almacenamiento y recuperación de información, a menos que se cuente con la autorización por escrito de Little, Brown and Company.

ANÁLISIS

AJUSTE

En el capítulo 3 se señaló que el investigador está obligado a comparar las características de los individuos del grupo de estudio con las de los del grupo control, para determinar si difieren en alguna de ellas. Si los grupos difieren, aunque no sea de forma estadísticamente significativa, el investigador debe considerar si estas diferencias pudieron haber influido en los resultados. Las características que indican diferencias entre los grupos y que pueden influir en los resultados del estudio son variables de confusión potenciales. Estas variables de confusión potenciales pueden ser el resultado de un sesgo de selección en los estudios de casos y controles o de cohortes o de diferencias aleatorias en los tres tipos de estudios básicos. Si el investigador detecta una variable de confusión potencial, está obligado a tomarla en consideración en el análisis mediante un proceso denominado *ajuste de los datos*.⁷

Al realizar un ajuste, el investigador separa en grupos a los sujetos que poseen niveles diferentes de la variable de confusión. A continuación, compara los grupos con el mismo nivel de la variable de confusión, para investigar si existe una asociación entre la exposición y la enfermedad. Por ejemplo, si la edad es una variable de confusión potencial, el investigador puede subdividir los grupos según la edad en diversas categorías; entonces puede comparar los grupos de estudio y de control en cada categoría de la variable edad para determinar si existen diferencias cuando se comparan los grupos de edad similar. Como se verá en el capítulo 29, se dispone de técnicas estadísticas conocidas como *métodos multivariantes* para ajustar los datos según una o más variables al mismo tiempo. Si la variable de confusión no se identifica y los datos no se ajustan según dicha variable, se pueden cometer errores graves, como ilustra el siguiente ejemplo.

Un investigador estudió la relación entre el consumo de café y el cáncer de pulmón mediante el seguimiento durante 10 años de 500 bebedores de café y 500 no bebedores. En este estudio de cohortes, el riesgo de padecer cáncer de pulmón de los bebedores asiduos fue 10 veces el de los no bebedores. El autor concluyó que el café, juntamente con los cigarrillos, era un factor de riesgo del desarrollo de cáncer de pulmón.

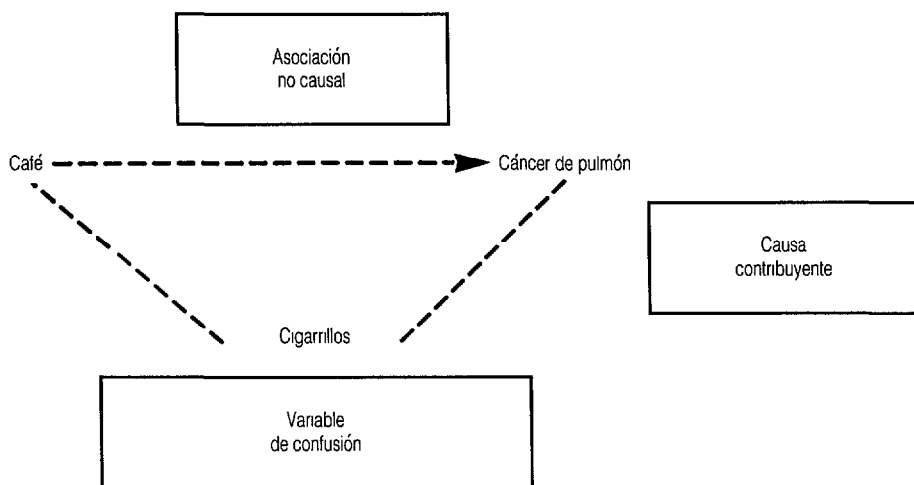
En este estudio, el consumo de cigarrillos puede ser considerado como variable de confusión si se supone que fumar cigarrillos y beber café están asociados. En otras palabras, es más probable que los bebedores de café fumen que los no bebedores de café. Además, fumar cigarrillos está asociado con el cáncer de pulmón. Por eso, los cigarrillos son un factor de confusión potencial, dado que están relacionados tanto con el desenlace —cáncer de pulmón— como con el consumo de café. En la

⁷ Muchos bioestadísticos son partidarios del uso de las técnicas de ajuste, incluso cuando las diferencias no son aparentes, a causa de la posibilidad de que existan interacciones entre las variables.

figura 5-1 se representa la relación entre el consumo de café, el de cigarrillos y el cáncer de pulmón. Si fumar cigarrillos es una variable de confusión, el ajuste según este factor debe formar parte del análisis.

Para efectuar el ajuste según el consumo de cigarrillos, el investigador dividiría a los bebedores de café en fumadores y no fumadores, y haría lo mismo con los no bebedores. Entonces compararía a los bebedores de café que no fuman con los que no beben café y no fuman, para determinar si continúa existiendo la relación entre consumo de café y cáncer de pulmón. Solo después de demostrar que el ajuste según el consumo de cigarrillos no elimina la relación entre el consumo de café y el cáncer de pulmón, el autor puede concluir que el consumo de café está asociado con el desarrollo del cáncer de pulmón.

FIGURA 5-1. Relación entre causa contribuyente, variable de confusión y asociación no causal



FUERZA DE LA RELACIÓN

Una vez examinado el uso de los métodos estadísticos para tener en cuenta las variables de confusión y realizar pruebas de significación estadística, centremos nuestra atención en la manera como los métodos estadísticos nos ayudan a medir la fuerza de una asociación observada. Primero, veremos la medida fundamental de la fuerza de una asociación que se emplea la mayor parte de las veces en los estudios de

cohortes. Luego revisaremos la medida básica usada en los estudios de casos y controles. Recuerde que por *asociación* entendemos que un factor, con frecuencia llamado factor de *riesgo*, se observa juntamente con una enfermedad con mayor frecuencia que la esperada solo por azar. Observe que una *asociación* no implica necesariamente una relación de causa-efecto, como examinaremos con más detalle en el capítulo 6.

Supongamos que estamos estudiando la asociación entre los anticonceptivos orales y la tromboflebitis y que queremos medir la fuerza de la asociación para determinar cómo afecta el uso de anticonceptivos orales al desarrollo de tromboflebitis. Por lo tanto, primero debemos clarificar el concepto de *riesgo*.

El riesgo mide la probabilidad de desarrollar una enfermedad durante un determinado período de tiempo. El riesgo es igual al número de individuos que desarrollan la enfermedad dividido por el número de individuos que podían desarrollar la enfermedad al inicio del período. Para estimar el riesgo de tromboflebitis en 10 años, dividiríamos el número de mujeres que tomaban anticonceptivos orales y que desarrollaron tromboflebitis durante el período de 10 años por el total de mujeres del grupo de estudio que tomaban anticonceptivos al inicio del período.

Para medir el grado relativo de asociación entre la tromboflebitis en las mujeres que tomaban anticonceptivos orales y en las que no los tomaban, se debe efectuar un cálculo adicional. Una de tales medidas se denomina *riesgo relativo*. El riesgo relativo mide el riesgo de desarrollar tromboflebitis si se toman anticonceptivos respecto del riesgo si no se toman, y se define de la siguiente manera:

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Riesgo de desarrollar tromboflebitis si se toman anticonceptivos orales}}{\text{Riesgo de desarrollar tromboflebitis si no se toman anticonceptivos orales}}$$

En general,

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Riesgo del desenlace en presencia del factor de riesgo}}{\text{Riesgo del desenlace en ausencia del factor de riesgo}}$$

Veamos ahora, mediante un ejemplo hipotético, cómo se calculan el riesgo y el riesgo relativo.

Durante 10 años un investigador siguió a 1 000 mujeres jóvenes seleccionadas al azar que tomaban píldoras anticonceptivas y a 1 000 que no las tomaban. Observó que 30 de las mujeres que tomaban anticonceptivos desarrollaron tromboflebitis durante dicho período, mientras que solo lo hicieron 3 de las que no los tomaban. A continuación, presentó sus datos empleando la siguiente tabla de 2 × 2:

	Con tromboflebitis	Sin tromboflebitis	
Tomaban píldoras anticonceptivas	a = 30	b = 970	a + b = 1 000
No tomaban píldoras anticonceptivas	c = 3	d = 997	c + d = 1 000

El riesgo de desarrollar tromboflebitis a los 10 años de las mujeres que tomaban píldoras anticonceptivas es igual al número de mujeres que desarrollaron la enfermedad y tomaban las píldoras dividido por el número total de mujeres que tomaban la píldora. De este modo,

Riesgo de desarrollar tromboflebitis de las mujeres que tomaban píldoras anticonceptivas

$$= \frac{a}{a + b} = \frac{30}{1\,000} = 0,03$$

De forma similar, el riesgo de desarrollar tromboflebitis a los 10 años de las mujeres que no tomaban las píldoras anticonceptivas es igual al número de mujeres que no las tomaban y que desarrollaron la enfermedad dividido por el número total de mujeres que no las tomaban. Por consiguiente,

Riesgo de desarrollar tromboflebitis de las mujeres que no tomaban píldoras

$$= \frac{c}{c + d} = \frac{3}{1\,000} = 0,003$$

El riesgo relativo es igual a la razón entre esos dos riesgos; entonces,

$$\text{Riesgo relativo} = \frac{a/a + b}{c/c + d} = \frac{0,03}{0,003} = 10$$

Un riesgo relativo de 1 significa que la toma de anticonceptivos orales no aumenta el riesgo de padecer tromboflebitis. Un riesgo relativo de 10 significa que, como término medio, las mujeres que toman la píldora tienen un riesgo de tromboflebitis 10 veces más elevado que las que no la toman.

Ahora veamos cómo se mide la fuerza de una asociación en un estudio retrospectivo o de casos y controles observando la asociación entre los anticonceptivos orales y la tromboflebitis.

Un investigador seleccionó 100 mujeres jóvenes con tromboflebitis y 100 sin tromboflebitis. Seguidamente, elaboró con cuidado la historia del uso previo de píldoras anticonceptivas. Encontró que 90 de las 100 mujeres con la enfermedad tomaban la píldora, en comparación con las 45 que las tomaban entre las que no tenían la enfermedad. A continuación, representó los datos mediante una tabla de 2×2 :

	Con tromboflebitis	Sin tromboflebitis
Tomaban píldoras anticonceptivas	a = 90	b = 45
No tomaban píldoras anticonceptivas	c = 10	d = 55

$$a + c = 100$$

$$b + d = 100$$

Observe que en los estudios de casos y controles el investigador puede escoger el número total de pacientes de cada grupo (con y sin tromboflebitis). En este caso, pudo haber escogido a 200 pacientes con tromboflebitis y a 100 sin la enfermedad u otras combinaciones. Por ello, el número final de cada columna se puede modificar a voluntad del investigador. En otras palabras, en un estudio de casos y controles el número de individuos que padecen y no padecen la enfermedad no refleja necesariamente la frecuencia natural de la enfermedad. Por tanto, es incorrecto sumar las casillas horizontalmente en un estudio de casos y controles (como hicimos en el estudio de cohortes precedente). Esto permitiría al investigador manipular la dimensión del riesgo relativo resultante.

Lamentablemente, sin números en el marginal derecho de la tabla 2×2 no es posible calcular el riesgo, como lo hicimos en el estudio de cohortes. Sin embargo, en los estudios de casos y controles existe una buena aproximación al riesgo relativo que resulta muy útil para realizar análisis estadísticos. Esta aproximación al riesgo relativo se denomina *razón de productos cruzados o de ventajas (odds ratio)*.

En primer lugar, ¿qué queremos decir con *ventaja (odds)* y en qué se diferencia de la probabilidad o del riesgo? El riesgo es una medida de probabilidad cuyo numerador contiene el número de veces que un suceso como la tromboflebitis ocurre en un determinado período de tiempo. El denominador del riesgo es el número de veces que el suceso pudo haber ocurrido. La ventaja, como la probabilidad, tiene por numerador el número de veces que el suceso ha ocurrido. Sin embargo, el denominador es el *número de veces que el suceso no ha ocurrido*. La diferencia entre ventaja y probabilidad se puede apreciar pensando en la probabilidad de sacar un as de una baraja de 52 cartas. La probabilidad de sacar un as es el número de veces que saldrá un as dividido por el total de cartas; es decir, 4 entre 52 ó 1 entre 13. La ventaja, por su parte, es el número de veces que saldrá un as dividido por el número de veces que no saldrá, o sea, 4 entre 48 ó 1 entre 12. Por eso, la ventaja es ligeramente distinta de la probabilidad, pero cuando el suceso o la enfermedad estudiada es poco frecuente, la ventaja es una buena aproximación al riesgo o a la probabilidad.

La razón de productos cruzados o de ventajas mide la ventaja de tener el factor de riesgo si la enfermedad está presente dividida por la ventaja de tener el factor de riesgo si la enfermedad no está presente. La ventaja de haber tomado la píldora en presencia de tromboflebitis es igual a:

$$\frac{a}{c} = \frac{90}{10} = 9$$

De forma similar, la ventaja de tomar la píldora para las mujeres que no desarrollan la enfermedad se calcula dividiendo el número de mujeres que no tienen tromboflebitis y están tomando la píldora por el número de mujeres que no tie-

nen tromboflebitis y no están tomando la píldora. De este modo, la ventaja de estar tomando la píldora en ausencia de tromboflebitis es igual a:

$$\frac{b}{d} = \frac{45}{55} = 0,82$$

Paralelamente al cálculo del riesgo relativo, se puede desarrollar una medida de la ventaja relativa de estar tomando la píldora en presencia de tromboflebitis respecto a la de tomar la píldora en ausencia de tromboflebitis. Esta medida de la fuerza de la asociación se conoce como razón de productos cruzados o de ventajas (*odds ratio*). De este modo,

$$\begin{aligned} \text{Razón de productos cruzados} &= \frac{\text{Ventaja de estar tomando la píldora en presencia de tromboflebitis}}{\text{Ventaja de estar tomando la píldora en ausencia de tromboflebitis}} \\ \text{o de ventajas} &= \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{cb} = \frac{9}{0,82} = 11 \end{aligned}$$

De forma semejante a nuestra interpretación del riesgo relativo, una razón de productos cruzados de 1 indica que la ventaja de tomar la píldora si la tromboflebitis está presente es la misma que la de tomarla si la tromboflebitis está ausente. Nuestra razón de productos cruzados o de ventajas de 11 significa que la ventaja de tomar píldoras anticonceptivas aumenta 11 veces en las mujeres con tromboflebitis.

La razón de productos cruzados sirve como medida básica del grado de asociación en los estudios de casos y controles. Por sí misma, es una medida útil y válida de la fuerza de la asociación. Además, mientras la enfermedad (tromboflebitis) sea rara, la razón de productos cruzados se aproxima al riesgo relativo.

Es posible contemplar la razón de productos cruzados de forma inversa a la que se haría en un estudio de cohortes y obtener el mismo resultado. Por ejemplo,

$$\begin{aligned} \text{Razón de productos cruzados} &= \frac{\text{Ventaja de desarrollar la tromboflebitis si se toma la píldora}}{\text{Ventaja de desarrollar la tromboflebitis si no se toma la píldora}} \\ \text{o de ventajas} & \end{aligned}$$

La razón de productos cruzados entonces es igual a

$$\frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{cb} = 11$$

Observe que esta es la misma fórmula de la razón de productos cruzados que la mostrada previamente. Esta útil propiedad permite calcular la razón de productos cruzados en un estudio de cohortes o en un ensayo controlado aleatorio en lugar del riesgo relativo, y compararla directamente con la razón de productos cruzados calculada en un estudio de casos y controles.

El riesgo relativo y la razón de productos cruzados son, por consiguiente, medidas fundamentales que empleamos para cuantificar la fuerza de una asociación entre un factor de riesgo y una enfermedad.

INTERVALOS DE CONFIANZA

Cuando hablamos de las pruebas de significación estadística, señalábamos que estas pruebas no proporcionan información acerca de la fuerza de una asociación. Por ello, es interesante utilizar un método que proporcione una medida de síntesis —con frecuencia denominada estimación puntual— de la fuerza de una asociación y que, al mismo tiempo, nos permita realizar una prueba de significación estadística.

Los *intervalos de confianza* son un método que combina información obtenida en muestras sobre la fuerza de la asociación con información sobre los efectos del azar en la probabilidad de obtener los resultados observados. Si bien es posible calcular el intervalo de confianza para cualquier porcentaje de confianza entre 0 y 100, el de 95% es el utilizado con más frecuencia.

El intervalo de confianza de 95% nos permite tener una “confianza” de 95% de que el valor de la población (parámetro) se halla dentro del intervalo.

Frecuentemente se calculan intervalos de confianza para la razón de productos cruzados y para el riesgo relativo. El cálculo de estos intervalos es complejo. El lector puede encontrarse con una expresión como 10(8,12), que expresa la razón de productos cruzados (límite inferior del intervalo, límite superior).

El término *límite de confianza* se emplea para indicar los límites superior e inferior del intervalo de confianza. Esta expresión indica habitualmente la razón de productos cruzados observada y su intervalo de confianza de 95%. Cuando se empleen otros intervalos de confianza, se deben indicar específicamente.

Imagine un estudio en el que la razón de productos cruzados para las píldoras anticonceptivas y la tromboflebitis fue 10(8,12). ¿Cómo interpretaría este intervalo de confianza?

El intervalo de confianza de esta razón de productos cruzados nos permite afirmar con una confianza de 95% que la razón de productos cruzados poblacional se encuentra entre 8 y 12. Esto nos permite estar bastante seguros de que se ha observado una razón de productos cruzados importante, no solo en nuestra muestra, sino también en la población de la cual se extrajo dicha muestra.

Estas expresiones de los límites de confianza tienen otra ventaja para el lector de la literatura clínica: le permiten realizar pruebas de hipótesis y sacar rápidamente conclusiones sobre la significación estadística de los datos observados. Cuando se emplea un intervalo de confianza de 95% podemos inmediatamente concluir si los datos observados son estadísticamente significativos con un valor P igual a 0,05 o menor.

Este cálculo es particularmente sencillo para las razones de productos cruzados y para los riesgos relativos. Para la razón de productos cruzados y para los riesgos relativos, 1 representa el punto en el cual la ventaja o el riesgo de la enfermedad son iguales tanto si está como si no está presente el factor de riesgo. De este modo, una razón de productos cruzados de 1 es, en realidad, la expresión de la hipótesis nula según la cual la ventaja de la enfermedad es la misma, tanto si el factor de riesgo está presente como si está ausente.

Por consiguiente, como la razón de productos cruzados es estadísticamente significativa si su intervalo de confianza de 95% se aleja de 1 o no lo incluye, sería correcto concluir que la razón de productos cruzados es estadísticamente significativa con un valor P igual a 0,05 o menor. Los mismos principios son ciertos para el riesgo relativo. Veamos las siguientes razones de productos cruzados y sus intervalos de confianza:

- A. 4(0,9–7,1)
- B. 4(2–6)
- C. 8(1–15)
- D. 8(6–10)
- E. 0,8(0,5–1,1)
- F. 0,8(0,7–0,9)

Dado que la razón de productos cruzados es estadísticamente significativa si el intervalo de confianza de 95% no incluye a 1, los ejemplos B, C, D y F son estadísticamente significativos con un valor P igual a 0,05 o menor. Los ejemplos A y E no son estadísticamente significativos, porque su valor P correspondiente es mayor de 0,05.

Como lector de la literatura clínica, usted encontrará cada vez más valores observados e intervalos de confianza en la sección de resultados de los artículos científicos. Esto es una gran ayuda, porque permite hacerse una idea o formarse una “gestalt” sobre los datos.⁸ Le permite sacar, además, sus propias conclusiones sobre la importancia clínica de la dimensión o de la fuerza de la estimación puntual observada. Por último, para aquellos que desean convertirlo al formato tradicional de las pruebas de significación estadística para contraste de hipótesis, muchas veces se puede realizar un cálculo aproximado para determinar si los resultados son estadísticamente significativos con un valor P de 0,05 o menor.

⁸ Nota del T. La formación de una “gestalt” se refiere a la tendencia a organizar sensaciones en una totalidad o en un patrón significativo.

INTERPRETACIÓN

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA E IMPORTANCIA CLÍNICA

Las pruebas de significación estadística están diseñadas para ayudarnos a valorar el papel del azar cuando en una investigación observamos una diferencia o una asociación. Como ya hemos comentado, estas pruebas nos dicen muy poco de la magnitud de una diferencia o de la fuerza de una asociación. Por ello, es importante preguntarse no solo si una diferencia o una asociación es estadísticamente significativa, sino también si es lo suficientemente grande para ser útil en el medio clínico. El mundo está lleno de miríadas de diferencias entre individuos y grupos. Sin embargo, muchas de ellas no son lo suficientemente grandes como para permitirnos separar a los individuos en grupos con fines diagnósticos y terapéuticos.¹

Como hemos visto, la probabilidad de cometer un error de tipo II puede ser muy grande cuando el tamaño de la muestra es pequeño. Recuerde que el error de tipo II es la probabilidad de no demostrar la existencia de una significación estadística cuando existe una verdadera diferencia o asociación. Por el contrario, como se ilustra en el siguiente ejemplo, cuando la muestra es bastante grande, es posible obtener una diferencia o asociación estadísticamente significativa, aun cuando esta es demasiado pequeña o débil para ser clínicamente útil.

Unos investigadores siguieron a 100 000 hombres de edad media durante 10 años para determinar los factores asociados con la enfermedad coronaria. Establecieron de antemano la hipótesis de que la concentración del ácido úrico en la sangre podría ser un factor predictivo de la enfermedad. Observaron que, en los hombres que desarrollaron enfermedad coronaria, la concentración de ácido úrico era 7,8 mg/dl, mientras que entre los que no la desarrollaron era de 7,7mg/dl. La diferencia fue estadísticamente significativa a un nivel de 0,05. Los autores llegaron a la conclusión de que los resultados eran clínicamente útiles, ya que habían encontrado una diferencia estadísticamente significativa.

Las diferencias observadas en este estudio fueron estadísticamente significativas, pero tan pequeñas que probablemente no tenían importancia clínica. El elevado número de hombres incluidos en el estudio permitió que los investigadores detectaran una diferencia muy pequeña entre los grupos. Sin embargo, la pequeña magnitud de la diferencia hace improbable que la medición de la concentración de ácido úrico pueda ser clínicamente útil para predecir quién padecerá una enfermedad coronaria. Esa pequeña diferencia no ayuda al clínico a separar a aquellos que desarrollarán la enfermedad de los que no la desarrollarán. De hecho, cuando la prueba se realiza en el laboratorio, la diferencia observada es probablemente menor que la magnitud del error de laboratorio que se comete al medir la concentración de ácido úrico.

¹ En ocasiones, es necesario distinguir entre lo que es estadísticamente significativo y sustancial y lo que es clínicamente importante. A veces hay diferencias entre grupos que son grandes y estadísticamente significativas, pero no útiles para tomar decisiones. Desde el punto de vista médico o social, podemos decidirnos a tratar igualmente a los individuos sin tener en cuenta grandes diferencias en factores como la inteligencia, la estatura o la edad.

CAUSA CONTRIBUYENTE

¿Pueden causar cáncer los cigarrillos? ¿Puede el colesterol ser la causa de la enfermedad coronaria? ¿Pueden los productos químicos causar trastornos congénitos? El clínico tiene que hacer frente constantemente a controversias relacionadas con causas y efectos. Por esta razón, el lector de la literatura médica debe comprender el concepto de causalidad manejado por los investigadores.

Un concepto clínico práctico de causalidad es el denominado *causa contribuyente*. Se trata de una definición empírica que requiere el cumplimiento de los siguientes criterios: 1) la característica referida como la "causa" está asociada con la enfermedad (efecto); esto es, la causa y la enfermedad afectan al mismo individuo con más frecuencia que la esperada solo por azar; 2) demostración de que la causa precede al efecto; es decir, la causa actúa antes de que se desarrolle la enfermedad, y 3) demostración de que la modificación exclusiva de la causa altera la probabilidad del efecto (enfermedad). El proceso de análisis, que incluye pruebas de significación estadística y ajustes, ayuda a determinar si existe una asociación y si esta es producida por algún sesgo conocido. Sin embargo, para cumplir el segundo y el tercer criterio necesitamos basarnos en algo más que en análisis estadísticos. Demostrar que una causa precede a una enfermedad puede parecer sencillo, pero veamos dos estudios hipotéticos en los cuales los autores pudieron haberse dejado engañar al creer que habían demostrado que la causa precedió al efecto.

Dos investigadores realizaron un estudio de casos y controles sobre los fármacos que tomaron varios pacientes con infarto de miocardio (IM) durante la semana anterior al infarto. Mediante el estudio intentaban buscar las causas que desencadenaron la enfermedad. Se hizo una comparación de estos pacientes con otros que habían sido hospitalizados para cirugía electiva. Los autores observaron que la probabilidad de tomar aspirina o antiácidos de los pacientes con IM fue 10 veces más alta que la de los controles durante la semana precedente al ingreso y concluyeron que la toma de aspirinas y de antiácidos se asociaba con IM posterior.

Los autores creyeron que habían demostrado el cumplimiento no solo del primer criterio de causalidad (esto es, una asociación), sino también del segundo criterio, según el cual la causa precede al efecto. Pero, ¿lo hicieron? Los individuos que padecen angina antes de un IM, pueden malinterpretar el dolor y tratar de aliviarlo automedicándose con aspirinas o antiácidos. Por lo tanto, toman la medicación para tratar la enfermedad y no, verdaderamente, antes de tener la enfermedad. Con este estudio no se consiguió demostrar que la "causa" precede al "efecto", porque no se aclaró si la enfermedad condujo a los pacientes a tomar la medicación o si la medicación desencadenó la enfermedad. Este ejemplo muestra las dificultades potenciales halladas al tratar de separar la causa y el efecto en los estudios de casos y controles. No obstante, estos estudios pueden aportar pruebas convincentes de que la "causa" precede al "efecto". Este es el caso cuando se dispone de buena documentación sobre características previas que no son influidas por el conocimiento de la aparición de la enfermedad.

Los estudios de cohortes o prospectivos frecuentemente ofrecen ventajas para demostrar que la posible causa antecede al efecto. No obstante, el siguiente ejemplo sirve para indicar que, incluso en los estudios de cohortes, podemos encontrarnos con dificultades a la hora de determinar si la causa precede al efecto.

En un estudio se comparó a un grupo de 1 000 pacientes que habían dejado de fumar en el último año con 1 000 fumadores de cigarrillos, apareados según el total de paquetes de cigarrillos-año fumados. Los dos grupos se siguieron durante 6 meses, para determinar la frecuencia con que desarrollaron cáncer de pulmón.

En el estudio se observó que 5% de los que habían dejado de fumar y 0,1% de los controles desarrollaron cáncer de pulmón. Los autores concluyeron que dejar de fumar era una característica previa asociada al desarrollo de cáncer de pulmón, y, consecuentemente, aconsejaron a los fumadores actuales que continuaran fumando.

En este ejemplo, los casos parecen haber dejado de fumar antes de desarrollar cáncer de pulmón, pero ¿qué ocurre si los fumadores dejan de fumar a causa de los síntomas producidos por el cáncer de pulmón? Si esto es cierto, entonces el cáncer de pulmón es el que obliga a la gente a dejar de fumar, y no al revés. Por eso, se debe tener cuidado al aceptar que la causa hipotética precede al efecto. La capacidad de los estudios de cohortes para establecer que la causa precede al efecto aumenta cuando el tiempo transcurrido entre la causa y el efecto es superior al del ejemplo. Los intervalos cortos de tiempo dejan todavía abierta la posibilidad de que la causa haya sido influenciada por el efecto en lugar de lo contrario.

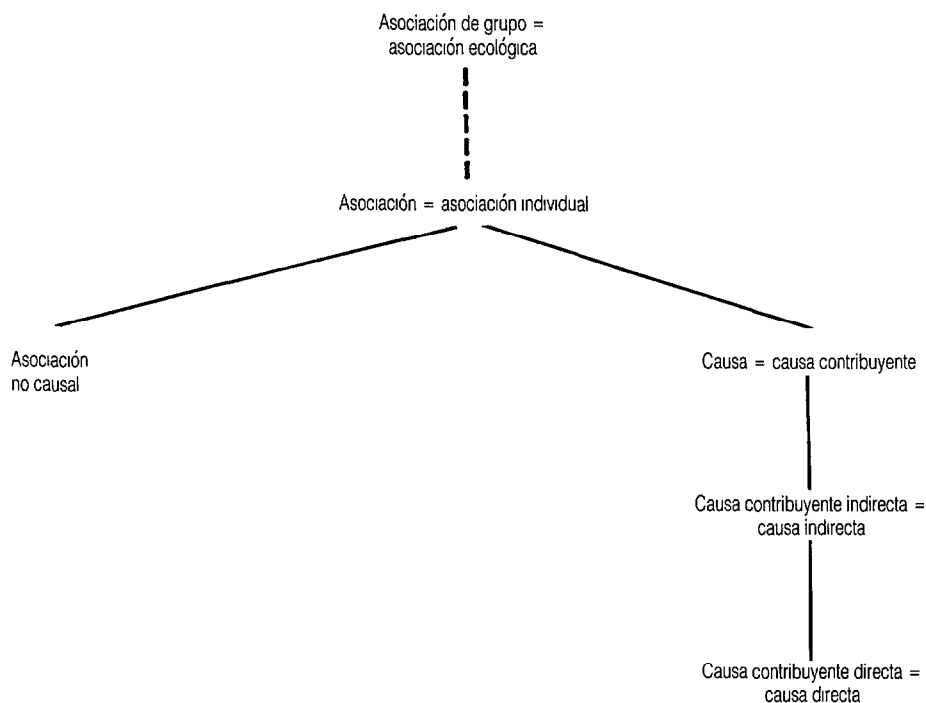
Aunque se haya establecido firmemente que la causa precede al efecto, es necesario demostrar que al modificar la causa se altera la probabilidad de que ocurra el efecto. Este criterio puede cumplirse realizando un estudio de intervención en el cual se modifique la causa y se determine si ello contribuye posteriormente a modificar la probabilidad de que ocurra el efecto. Idealmente, este criterio se cumple llevando a cabo un ensayo clínico controlado, como comentaremos en el capítulo 11. Es importante reconocer que la definición de causa contribuyente es empírica y que no requiere que comprendamos el mecanismo intermedio por el que esta produce el efecto. Existen numerosos ejemplos en los cuales las acciones basadas en una demostración de la causa contribuyente redujeron la frecuencia de la enfermedad, a pesar de no comprender científicamente el mecanismo por el que se produjo el resultado. La fiebre puerperal se controló mediante el lavado de las manos, antes de que se identificaran los agentes bacterianos. La malaria se controló desecando los pantanos antes de identificar su transmisión por el mosquito. Los frutos cítricos permitieron prevenir el escorbuto antes de que los ingleses oyeran hablar de la vitamina C. En la figura 6-1 se presentan las relaciones entre asociación, causa contribuyente, causa directa y causa indirecta.

Es posible que estos estudios promuevan investigaciones subsiguientes que permitan determinar los mecanismos directos mediante los cuales la causa contribuyente produce el efecto. Puede estar justificado actuar sobre la base de esta definición de causa y efecto antes de comprender los mecanismos inmediatos involucrados. Empero, los investigadores deben asegurarse de que cualquier cambio que hayan observado no esté asociado con otros cambios no medidos, que constituyan la causa contribuyente “real”. En el siguiente ejemplo se ilustra esta trampa.

En una comunidad rural pobre donde la dieta era muy baja en proteínas la diarrea estaba muy difundida. Se estudió el efecto del aumento de proteínas en la dieta en zonas seleccionadas al azar mediante la introducción de cultivos de alto contenido en proteínas con métodos agrícolas modernos. El seguimiento posterior reveló una reducción de 70% en la incidencia de diarrea en las zonas de estudio y un escaso cambio en las otras zonas. Los autores concluyeron que la dieta con alto contenido proteínico previene la diarrea.

Es probable que la introducción de la agricultura moderna se asociara con cambios en el suministro de agua y saneamiento, que también pudieron haber contribuido a la reducción de la incidencia de diarrea. Por este motivo, es preciso

FIGURA 6-1. Relación entre diferentes tipos de asociaciones y distintas definiciones de causalidad



cerciorarse cuidadosamente de que la característica seleccionada como causa es verdaderamente el factor que produjo el efecto. En otras palabras, el investigador y el lector deben ser cautelosos al considerar que la causa ha precedido verdaderamente al efecto y que la presunta modificación del efecto no se ha producido por otros cambios que en realidad son causales. Aun cuando la causa contribuyente no se pueda establecer definitivamente, puede que sea necesario ejercitar nuestra mejor capacidad para decidir si existe una relación de causa y efecto. Se han establecido una serie de criterios auxiliares, accesorios y de apoyo para definir causa contribuyente en esas situaciones. Estos criterios son los siguientes:

1. *Fuerza de la asociación.* La fuerza de una asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad medida, por ejemplo, por la magnitud del riesgo relativo.
2. *Consistencia de la asociación.* Existe una asociación consistente cuando las investigaciones realizadas en diferentes lugares sobre diferentes tipos de pacientes producen resultados similares.
3. *Plausibilidad biológica.* La plausibilidad biológica de la relación se evalúa a partir de los principios de las ciencias básicas o clínicas.
4. *Relación dosis-respuesta.* La presencia de una relación de dosis-respuesta significa que los cambios en los niveles de exposición al factor de riesgo están asociados con cambios de dirección consistente en la frecuencia de la enfermedad.

Los datos que apoyan cada uno de estos criterios ayudan a reforzar el argumento de que un factor es realmente una causa contribuyente. Estos criterios reducen la probabilidad de que la asociación observada se deba al azar o al efecto de un sesgo. Sin embargo, los criterios no prueban la existencia de una causa contribuyente. Además, ninguno de esos cuatro criterios para establecer una causa contribuyente es esencial. Un factor de riesgo con una asociación moderada pero real puede ser, de hecho, una causa que forme parte de un conjunto de causas contribuyentes de una enfermedad. La consistencia no es esencial, ya que es posible que un factor de riesgo actúe en una comunidad pero no en otra. Esto puede ocurrir porque en una comunidad existen otras condiciones necesarias. La plausibilidad biológica supone que comprendemos el proceso biológico que nos ocupa. Por último, una relación dosis-respuesta, aunque sea frecuente en medicina, no es necesaria para establecer la existencia de una relación de causa-efecto, como se muestra en el siguiente estudio.

Un investigador realizó un estudio de cohortes sobre la asociación entre la radiación y el cáncer de tiroides. Encontró que el riesgo relativo de padecer cáncer de tiroides de las personas irradiadas con dosis bajas era 5. No obstante, observó también que, con niveles moderados de radiación, el riesgo relativo era 10 y que a niveles elevados era 1. El investigador concluyó que la radiación no podía causar cáncer de tiroides, dado que no existía una relación dosis-respuesta que demostrara más casos de cáncer entre las personas sometidas a radiaciones más altas.

El riesgo relativo de 10 implica una fuerte asociación entre cáncer de tiroides y radiación. Esta asociación no debe ser descartada simplemente porque el riesgo relativo disminuya a dosis más altas. Es posible que la radiación a dosis bajas y moderadas sea una causa contribuyente del cáncer de tiroides, mientras que las dosis altas maten realmente a las células y, por ello, no contribuyan a su desarrollo.

De este modo, los criterios auxiliares, accesorios y de apoyo para juzgar las causas contribuyentes son solo eso: por sí mismos no resuelven el problema. Sin embargo, pueden ayudar a apoyar el argumento a favor o en contra de la causa contribuyente. La consideración de estos criterios nos ayuda a comprender las controversias y las limitaciones de los datos.

OTROS CONCEPTOS DE CAUSALIDAD

El concepto de causa contribuyente ha sido muy útil para estudiar la causalidad de las enfermedades. No obstante, este no es el único concepto de causa que se ha utilizado en medicina clínica. En el siglo XIX, Robert Koch formuló una serie de condiciones que era necesario satisfacer antes de que un microorganismo pudiera ser considerado la causa de una enfermedad.² Entre las condiciones conocidas como *postulados de Koch* hay una que exige que el organismo siempre se encuentre asociado con la enfermedad. Esta condición se denomina con frecuencia *causa necesaria*.

La causa necesaria va más allá de los requisitos para establecer una causa contribuyente. Con el paso del tiempo, este requisito ha demostrado ser muy útil para estudiar las enfermedades infecciosas en circunstancias en que un solo agente es responsable de una sola enfermedad. Sin embargo, si el concepto de causa necesaria se aplica al estudio de las enfermedades crónicas, es casi imposible probar la existencia de una relación causal. Por ejemplo, aunque se haya reconocido que los cigarrillos son una causa contribuyente del cáncer de pulmón, fumar cigarrillos no es una condición ne-

² Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press; 1988.

cesaria para el desarrollo de dicho cáncer; no todos los que tienen cáncer de pulmón han fumado cigarrillos.

Según las reglas de la lógica estricta, la causalidad también exige el cumplimiento de una segunda condición conocida como *causa suficiente*. Esta condición afirma que si está presente la causa, también lo debe estar la enfermedad. En nuestro ejemplo de los cigarrillos y el cáncer de pulmón, esto implicaría que, si se fuman cigarrillos, siempre se desarrollará cáncer de pulmón. Por citar otro ejemplo, la mononucleosis infecciosa es una enfermedad clínicamente bien establecida en la que se ha aceptado que el virus de Epstein-Barr es una causa contribuyente. No obstante, también se ha demostrado que otros virus, como el citomegálico, producen el síndrome de la mononucleosis. Por añadidura, existen pruebas que demuestran que el virus de Epstein-Barr ha estado presente sin provocar la aparición del síndrome de la mononucleosis o que puede manifestarse como causa contribuyente de otras enfermedades como el linfoma de Burkitt. Por este motivo, y a pesar de que se ha demostrado que el virus de Epstein-Barr es una causa contribuyente del síndrome de la mononucleosis, no es una causa ni necesaria ni suficiente del mismo. El siguiente ejemplo ilustra las consecuencias de aplicar el concepto de la causa necesaria de la lógica formal a los estudios médicos.

En un estudio sobre los factores de riesgo de la enfermedad coronaria, los investigadores identificaron a 100 individuos de una población de 10 000 pacientes que padecieron un infarto de miocardio, a pesar de tener la tensión arterial y la concentración plasmática de colesterol normales, practicar regularmente ejercicio, no fumar, tener una personalidad de tipo B y no presentar una historia familiar de enfermedad coronaria. Los autores concluyeron que habían demostrado que la hipertensión, la concentración plasmática de colesterol elevada, la falta de ejercicio, el consumo de cigarrillos, la personalidad de tipo A y la historia familiar de enfermedad coronaria no eran las causas de la enfermedad coronaria, porque no todos los pacientes con infarto de miocardio poseían uno de esos factores de riesgo.

Los autores del estudio estaban usando el concepto de causa necesaria como concepto de causalidad. En lugar de la causa necesaria, supongamos que se ha demostrado que todos esos factores cumplían los criterios de causa contribuyente de la enfermedad coronaria. La causa contribuyente, a diferencia de la causa necesaria, no requiere que todos los que no tienen la causa tampoco tengan la enfermedad. La incapacidad de las causas contribuyentes para predecir todos los casos de la enfermedad subraya las limitaciones de nuestro conocimiento actual sobre todas las causas contribuyentes de la enfermedad coronaria. Asimismo, demuestra nuestro estado de ignorancia actual, porque si se conocieran todas las causas contribuyentes, en todos los que padecen la enfermedad se observaría al menos uno de esos factores. Por eso, ni siquiera el establecimiento de una causa contribuyente implica que esta estará presente necesariamente en todos y cada uno de los casos.

En resumen, la definición clínicamente útil de causalidad se conoce como causa contribuyente. Esta definición exige demostrar que la presunta causa precede al efecto y que la modificación de la causa modifica el efecto en algunos individuos. No requiere, sin embargo, que todos los sujetos que no presentan la causa contribuyente no presenten el efecto, ni que todos los que la posean desarrollen el efecto. En otras palabras, una causa clínicamente útil puede no ser ni necesaria ni suficiente, pero tiene que ser contribuyente. Su presencia debe aumentar la probabilidad de que se manifieste la enfermedad y su ausencia debe reducir dicha probabilidad.

EXTRAPOLACIÓN

En los capítulos precedentes hemos ilustrado los errores que se pueden cometer al asignar pacientes a los grupos de estudio y de control, al valorar el desenlace de un estudio y al analizar e interpretar sus resultados. Una vez completado este proceso, el investigador se pregunta qué significado tiene todo esto para los individuos no incluidos en el estudio y para las situaciones no abordadas directamente en el estudio. Para averiguar el significado que tiene la investigación en otros grupos o situaciones, el investigador debe extrapolar los resultados del estudio a situaciones nuevas y potencialmente diferentes.¹ Empezaremos viendo cómo podemos usar los resultados de un estudio para extrapolarlos a individuos, grupos de riesgo o comunidades similares compuestas por individuos con y sin los factores que se han estudiado. Luego examinaremos la extrapolación a nuevas situaciones y a nuevos tipos de individuos.

EXTRAPOLACIÓN A INDIVIDUOS

El primer paso para extrapolar los resultados de un estudio consiste en valorar el significado global de los resultados para un individuo concreto, similar a los individuos incluidos en la investigación. Al hacerlo, suponemos que los hallazgos del estudio son tan válidos para otros individuos con el factor de riesgo estudiado como lo fueron para los individuos que realmente participaron en la investigación.

En muchos estudios de casos y controles y de cohortes se estima la razón de productos cruzados o el riesgo relativo asociado con el desarrollo de la enfermedad cuando el factor de riesgo está presente comparado con cuando no está presente. La razón de productos cruzados y el riesgo relativo nos informan sobre la fuerza de la relación entre el factor de riesgo y la enfermedad. Si existe una relación de causa-efecto y el efecto del factor de riesgo es completamente reversible, los riesgos relativos nos ofrecen una información importante para el paciente individual. Un riesgo relativo de 10 indica al paciente individual que, en promedio, se multiplicará por 10 el riesgo de desarrollar la enfermedad en un determinado período de tiempo si tiene el factor de riesgo, comparado con su riesgo si no tiene el factor.²

Sin embargo, el riesgo relativo no nos dice nada acerca de la magnitud absoluta de la probabilidad o riesgo de desarrollar la enfermedad si el factor de riesgo está presente comparado con cuando no está presente. Un riesgo relativo de 10 puede indicar un aumento de riesgo de 1 por 1 000 000 para aquellos sin el factor de riesgo a 1 por 100 000 para aquellos con el factor. Por otro lado, puede indicar un aumento de 1 por 100 para los que no tienen el factor de riesgo a 1 por 10 para los que lo

¹ Se puede argüir que el uso de datos para sacar conclusiones sobre individuos no incluidos en un estudio es siempre una extrapolación. En la presente situación, estamos extrapolarlo de un período a otro.

² La corrección con que una estimación del riesgo relativo es aplicable a un individuo está determinada, de hecho, por el grado de semejanza entre los individuos incluidos en el estudio y aquel al que deseamos aplicar los resultados. La aplicación de los resultados a un individuo supone que la muestra estudiada se compone totalmente de personas exactamente iguales a aquel individuo. No es suficiente con que se hayan incluido en el estudio personas como el individuo en cuestión.

tienen. Por ello, y a pesar de tener el mismo riesgo relativo, el riesgo absoluto puede ser muy diferente para los individuos.

La incapacidad de comprender el concepto de riesgo absoluto puede conducir al siguiente tipo de error de extrapolación.

Un paciente leyó que el riesgo relativo de leucemia aumenta cuatro veces con el uso de una nueva quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama, mientras que el riesgo relativo de curar dicho cáncer con la quimioterapia es de 3. Por consiguiente, pensó que la quimioterapia no merecía la pena.

Sin embargo, el riesgo de morir por cáncer de mama para el paciente es bastante mayor que el riesgo de padecer leucemia. La aparición infrecuente y tardía de la leucemia quiere decir que, incluso en presencia de un factor que aumenta cuatro veces el riesgo de padecerla, el riesgo absoluto todavía será muy pequeño comparado con el alto riesgo de morir por cáncer de mama. El paciente no ha comprendido la importante diferencia entre el riesgo relativo y el absoluto. Por eso, cuando se extrapolan los resultados de un estudio a un individuo concreto, es deseable tener información tanto sobre el riesgo relativo como sobre el riesgo absoluto.

EXTRAPOLACIÓN A LOS GRUPOS DE RIESGO

El riesgo relativo y el riesgo absoluto se emplean con frecuencia para efectuar estimaciones acerca de pacientes individuales. A veces, sin embargo, estamos más interesados en el efecto que puede tener un factor de riesgo sobre grupos de individuos con el factor de riesgo o sobre una comunidad de individuos con y sin el factor de riesgo.

Cuando se valora el efecto de un factor de riesgo sobre un grupo de individuos, empleamos el concepto conocido como *riesgo atribuible porcentual*.³ El cálculo del riesgo atribuible porcentual no requiere que exista una relación de causa-efecto. No obstante, cuando existe una causa contribuyente, el riesgo atribuible porcentual nos informa del porcentaje de una enfermedad que puede eliminarse entre los que tienen el factor de riesgo si se pueden suprimir completamente los efectos del factor de riesgo.⁴

El riesgo atribuible porcentual se define como:

$$\frac{\begin{array}{c} \text{Riesgo de la enfermedad} \\ \text{si el factor de riesgo} \\ \text{está presente} \end{array} - \begin{array}{c} \text{Riesgo de la enfermedad} \\ \text{si el factor de riesgo} \\ \text{está ausente} \end{array}}{\begin{array}{c} \text{Riesgo de la enfermedad si el factor de riesgo está presente} \end{array}} \times 100\%$$

³ El *riesgo atribuible porcentual* también se denomina *fracción atribuible* (en los expuestos), *fracción etiológica* (en los expuestos), *proporción atribuible* (en los expuestos), *porcentaje de reducción del riesgo* y *tasa de eficacia protectora*.

⁴ Esta interpretación del riesgo atribuible exige que los efectos del factor de riesgo se puedan eliminar inmediata y completamente.

El riesgo atribuible porcentual se calcula más fácilmente a partir del riesgo relativo mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo atribuible porcentual} = \frac{\text{Riesgo relativo} - 1}{\text{Riesgo relativo}} \times 100\%$$

Cuando el riesgo relativo es menor que 1

$$\text{Riesgo atribuible porcentual} = 1 - \text{riesgo relativo} \times 100\%$$

Esto es, si

Riesgo relativo	Riesgo atribuible porcentual
1	0
2	50%
4	75%
10	90%
20	95%

Observe que incluso un riesgo relativo de 2 puede estar asociado con una reducción de 50% en la enfermedad entre los sujetos con el factor de riesgo.

La incapacidad para entender este concepto puede conducir al siguiente error de extrapolación:

Se realizó un estudio de cohortes bien diseñado comparando hombres que hacían ejercicio regularmente con hombres que no lo hacían, los cuales fueron apareados según los factores de riesgo de la enfermedad coronaria. En el estudio se encontró que el riesgo relativo de enfermedad coronaria en los que no hacían ejercicio físico era de 1,5. Los investigadores concluyeron que, aunque fuera verdad, este riesgo relativo era demasiado pequeño para tener importancia práctica.

A pesar de que el riesgo relativo era solamente 1,5, observe que se convierte en un riesgo atribuible porcentual sustancial:

$$\text{Riesgo atribuible porcentual} = \frac{1,5 - 1}{1,5} = \frac{0,5}{1,5} = 33\%$$

Este resultado indica que, entre los que no hacían ejercicio físico regularmente, se podía eliminar como máximo un tercio de su riesgo, si se pudiera suprimir la falta de ejercicio. Ello puede representar un elevado número de individuos, dado que la enfermedad coronaria es frecuente y la falta de ejercicio físico es un factor de riesgo común.

Con frecuencia, es difícil transmitir la información contenida en el riesgo absoluto, el riesgo relativo y el riesgo atribuible porcentual. Otro modo de expresar esta información —que es aplicable a los estudios de cohortes y a los ensayos clínicos controlados— se conoce como el *número de pacientes que es preciso tratar*.⁵ Esta cifra establece una información clínicamente importante: ¿cuántos pacientes similares a los

⁵ Véase Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med.* 1988;318:1728–1733.

del estudio es necesario tratar, considerando el paciente promedio del estudio, para obtener un desenlace malo menos o uno bueno más? El número se calcula suponiendo que el grupo A tiene un mejor desenlace que el grupo B:

$$\text{Número de pacientes que es preciso tratar} = \frac{1}{\text{Probabilidad del desenlace en el grupo A} - \text{Probabilidad del desenlace en el grupo B}}$$

De este modo, si una investigación demostró una reducción de la enfermedad coronaria en un período de 5 años de 20 por 1 000 a 10 por 1 000, el número de pacientes que es preciso tratar durante 5 años para reducir un caso de la enfermedad se calcularía del siguiente modo:

$$\text{Número de pacientes que es preciso tratar} = \frac{1}{20/1\,000 - 10/1\,000} = \frac{1}{10/1\,000} = 100$$

El número de pacientes que es preciso tratar ofrece a menudo una información clínicamente más útil para interpretar los datos de la investigación clínica que otros estadísticos de síntesis tales como el riesgo relativo de 2, un riesgo atribuible porcentual de 50% o incluso un riesgo atribuible de 20 por 1 000 frente a otro de 10 por 1 000.⁶

EXTRAPOLACIÓN A UNA COMUNIDAD

Cuando se extrapolan los resultados de un estudio a una comunidad de individuos con y sin el factor de riesgo, necesitamos utilizar otra medida de riesgo conocida como *riesgo atribuible poblacional porcentual* (RAP).⁷ El riesgo atribuible poblacional porcentual indica el porcentaje del riesgo de enfermedad en una comunidad que está asociado con la exposición a un factor de riesgo.⁸ El cálculo del riesgo atribuible poblacional porcentual requiere que conozcamos otros datos además del riesgo relativo. Exige conocer o que seamos capaces de estimar el porcentaje de individuos de la comunidad que poseen el factor de riesgo. Si conocemos el riesgo relativo y el porcentaje de individuos con el factor de riesgo (*b*), podemos calcular el riesgo atribuible poblacional porcentual empleando la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo atribuible poblacional porcentual} = \frac{b (\text{riesgo relativo}) - 1}{b (\text{riesgo relativo} - 1) + 1} \times 100\%$$

Esta fórmula nos permite relacionar el riesgo relativo, *b*, y el riesgo atribuible poblacional del siguiente modo:

⁶ El número de pacientes que es preciso tratar también se puede calcular para los efectos adversos. Esto permite realizar una comparación directa entre el número necesario para prevenir un efecto adverso y el número de pacientes que es preciso tratar para producir un efecto secundario.

⁷ El *riesgo atribuible poblacional porcentual* también se denomina *fracción atribuible* (poblacional), *proporción atribuible* (en la población) y *fracción etiológica* (en la población).

⁸ Esta interpretación del RAP exige la existencia de una relación de causa-efecto y que las consecuencias de la "causa" sean inmediata y completamente reversibles.

Riesgo relativo	<i>b</i>	Riesgo atribuible poblacional (aproximado)
2	1%	1%
4	1%	3%
10	1%	8%
20	1%	16%
2	10%	9%
4	10%	23%
10	10%	46%
20	10%	65%
2	50%	33%
4	50%	60%
10	50%	82%
20	50%	90%
2	100%	50%
4	100%	70%
10	100%	90%
20	100%	95%

Observe que, si el factor de riesgo es poco frecuente (1%, por ejemplo), el riesgo relativo tiene que ser considerable para que el riesgo atribuible poblacional porcentual alcance una magnitud importante. Por otro lado, si el factor de riesgo es común, por ejemplo, 50%, incluso un riesgo relativo pequeño indica que el impacto potencial en la comunidad puede ser sustancial. Además, fíjese que, cuando la prevalencia del factor de riesgo es de 100% (esto es, cuando todo el mundo posee el factor de riesgo), el riesgo atribuible poblacional porcentual iguala al riesgo atribuible porcentual.

La incapacidad de comprender el concepto de riesgo atribuible poblacional puede conducir al siguiente error de extrapolación:

Unos investigadores informaron que una forma hereditaria de hipercolesterolemia conocida como hiperlipidemia de tipo III aparece en 1 de cada 100 000 estadounidenses. También notificaron que el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad coronaria de los que padecen esta enfermedad es 20. Los autores concluyeron que la curación de la hiperlipidemia de tipo III tendría un impacto sustancial sobre el problema nacional de la enfermedad coronaria.

Con estos datos y con nuestra fórmula para calcular el riesgo atribuible poblacional porcentual, podemos ver que la eliminación de la enfermedad coronaria secundaria a la hiperlipidemia de tipo III está asociada con un riesgo atribuible poblacional de un cincuentavo de 1%. Por tanto, por el hecho de que la hiperlipidemia de tipo III sea un factor de riesgo tan raro, no se puede esperar que la eliminación de su impacto tenga consecuencias sustanciales sobre la frecuencia global de la enfermedad coronaria.

EXTRAPOLACIÓN A SITUACIONES NUEVAS

La extrapolación a situaciones nuevas o a diferentes tipos de individuos es aun más difícil, y muchas veces es la etapa más complicada de una investigación para el lector. Resulta difícil ya que, por lo general, el investigador y los revisores no pueden tratar adecuadamente los aspectos que interesan a un lector concreto. Esto le corresponde a usted, lector. El investigador no conoce la comunidad ni los pacientes de los lectores. A pesar de la dificultad que entraña extrapolar los datos de una investigación, es imposible practicar la medicina sin extrapolar los resultados de investiga-

ciones clínicas. Con frecuencia, debemos ir más allá de los datos basados en supuestos razonables. Si uno está poco dispuesto a realizar extrapolaciones, se limitará a aplicar solamente los resultados de investigaciones a los pacientes que son prácticamente idénticos a los de un estudio.

A pesar de la importancia de la extrapolación, es preciso conocer los tipos de errores que se pueden cometer, si esta no se realiza cuidadosamente. Cuando se extrapola a grupos o a situaciones diferentes, se pueden cometer dos tipos de errores: uno, porque se extrapole más allá de los datos y, dos, porque existan diferencias entre el de estudio y el *grupo objetivo*, siendo este el grupo sobre el que deseamos sacar conclusiones.

MÁS ALLÁ DEL INTERVALO DE LOS DATOS

En los estudios clínicos, los individuos suelen estar expuestos durante un período de tiempo determinado y con un intervalo limitado de exposición a los factores que se consideran asociados con el desenlace. Los investigadores pueden estudiar un factor como la hipertensión, que produce un accidente vascular cerebral, o un agente terapéutico como un antibiótico, que está asociado con la curación de una infección. En cada caso, la interpretación debe limitarse al intervalo y a la duración de la hipertensión padecida por los sujetos o a la dosis y duración del antibiótico empleado en el estudio. Cuando los investigadores extraen conclusiones que exceden los límites del intervalo y de la duración experimentados por los sujetos, frecuentemente están haciendo suposiciones injustificadas. Pueden suponer que una exposición más prolongada continuará produciendo el mismo efecto experimentado por los sujetos del estudio. El siguiente ejemplo muestra un error potencial que resulta de extrapolar más allá del intervalo de los datos.

En 100 hipertensos resistentes a la medicación, se probó un nuevo fármaco antihipertensor. Se observó que este medicamento reducía la tensión arterial diastólica en los 100 hipertensos de 120 a 110 mmHg cuando se administraba a una dosis de 1 mg/kg, y de 110 a 100 mmHg, a dosis de 2 mg/kg. Los autores concluyeron que este agente, administrado a dosis de 3 mg/kg, sería capaz de disminuir la tensión diastólica de 100 a 90 mmHg.

Es posible que mediante la evidencia clínica se pueda documentar la eficacia del nuevo medicamento cuando se administra a dosis de 3 mg/kg. Sin embargo, esa documentación depende de los resultados de la prueba empírica. Muchos fármacos antihipertensores alcanzan su máxima eficacia a cierta dosis, y esta no aumenta a dosis más elevadas. Concluir sin pruebas experimentales que dosis más altas de ese hipotensor producen efectos más intensos es lo mismo que efectuar una extrapolación lineal que sobrepase el intervalo de los datos observados.

Otro tipo de error asociado con la extrapolación más allá de los datos se relaciona con los efectos indeseables potenciales experimentados a una exposición más prolongada, como puede apreciarse en el siguiente ejemplo.

En un estudio de un año de duración sobre los efectos de la administración de estrógenos aislados a 100 mujeres menopáusicas, se observó que estos fármacos aliviaban las sofocaciones y reducían la tasa de osteoporosis, en contraposición a la ausencia de mejoramiento sintomático de las mujeres, apareadas según la edad, a las que se administró placebo. Los autores no detectaron efectos indeseables atribuibles a los estrógenos y concluyeron que estos agentes eran seguros y eficaces. Por lo tanto, recomendaron su administración a largo plazo, iniciando el tratamiento al comienzo de la menopausia.

Los autores extrapolaron los resultados de un período de seguimiento de un año a la administración de los estrógenos a largo plazo. No existen pruebas que demuestren que si su administración durante un año es segura, también lo será su administración a largo plazo. Es improbable que todos los efectos adversos a largo plazo aparezcan en un año de estudio. Por consiguiente, los autores, al sobrepasar el intervalo de los datos observados, realizaron una extrapolación potencialmente peligrosa.

A veces, la extrapolación lineal puede ser necesaria en la práctica de la medicina, pero los clínicos deben reconocer que este es el tipo de extrapolación realizada y estar a la expectativa de nuevos datos que pueden socavar esos supuestos y cuestionar la conclusión obtenida mediante extrapolación lineal.

DIFERENCIAS EN EL GRUPO OBJETIVO

Cuando se extrapola a un grupo objetivo, es importante considerar la forma como ese grupo se diferencia del grupo de la investigación. El siguiente caso ilustra de qué forma las diferencias entre países pueden complicar las extrapolaciones de un país a otro.

En un estudio sobre la sociedad japonesa y la americana, se estimó que las prevalencias de hipertensión y de tabaquismo entre los japoneses eran de 20 y 80%, respectivamente. Ambas son causas contribuyentes conocidas de enfermedad coronaria en los estadounidenses. En estos últimos, la prevalencia de hipertensión era de 10% y la de tabaquismo, 40%. Varios estudios de casos y controles realizados en el Japón no demostraron una asociación entre hipertensión o consumo de tabaco y enfermedad coronaria, mientras que estudios similares efectuados en los Estados Unidos de América demostraron una asociación estadísticamente significativa. Los autores concluyeron que la hipertensión y el consumo de cigarrillos deben proteger a los japoneses del infarto de miocardio.

Los autores extrapolaron los resultados de una cultura a otra muy diferente, sin tener en cuenta que hay otras formas de explicar los datos observados. Si los estadounidenses poseen con frecuencia otro factor de riesgo —como la concentración plasmática de colesterol elevada— que es raro en el Japón, este factor podría invalidar el papel que desempeñan el tabaquismo y la hipertensión y ser en parte responsable de la tasa elevada de infartos de miocardio de la población estadounidense.

Realizar una extrapolación dentro de cada país también puede ser difícil cuando existen diferencias entre el grupo investigado y el grupo objetivo al que se quieren aplicar los hallazgos. Este principio se ejemplifica a continuación.

En un estudio llevado a cabo durante un año de esquimales de Alaska se investigó el efecto del tratamiento con isoniazida de las personas con resultados limítrofes (6–10 mm) a las pruebas de intradermorreacción a la tuberculina. La prevalencia en dicha población de las pruebas intradérmicas limítrofes fue 2 por 1 000. Para realizarlo, se administró isoniazida a 200 esquimales con pruebas intradérmicas

límitrofes y placebo a 200 esquimales con el mismo resultado en esas pruebas. Entre los pacientes tratados con placebo aparecieron 20 casos de tuberculosis activa y solo uno entre los tratados con isoniazida. Los resultados fueron estadísticamente significativos a un nivel de significación de 0,05. Un funcionario de salud de Georgia, donde la frecuencia de las pruebas intradérmicas con resultados límitrofes es de 300 por 1 000, quedó muy impresionado por esos resultados. Por ello, decidió tratar a todos los pacientes de ese estado que tenían pruebas intradérmicas límitrofes con isoniazida durante 1 año.

Al extrapolar los resultados de aquel estudio a la población de Georgia, el funcionario de salud supuso que las pruebas intradérmicas con resultados límitrofes tenían el mismo significado en la población de Georgia que en los esquimales de Alaska. Sin embargo, otros datos sugieren que muchos resultados límitrofes en Georgia no son debidos a la exposición a la tuberculosis. En lugar de indicar la presencia de tuberculosis, son causados frecuentemente por una micobacteria atípica cuya infección conlleva un pronóstico mucho mejor y que no responde con seguridad a la isoniazida. El funcionario de salud ignoraba el hecho de que las pruebas intradérmicas límitrofes tienen un significado muy distinto en los esquimales que en los residentes en Georgia. Por desconocer este nuevo factor entre los habitantes de Georgia, el funcionario de salud corrió el riesgo de someter a un número elevado de individuos a un tratamiento inútil y potencialmente peligroso.

La extrapolación de los resultados de un estudio siempre es un paso difícil, aunque extremadamente importante, de la lectura de la literatura médica. La extrapolación exige, en primer lugar, preguntarse qué significan los resultados para los individuos semejantes y promedio incluidos en la investigación. En segundo término, uno puede preguntarse lo que significan los resultados para los grupos en riesgo similares y, finalmente, para las comunidades compuestas por individuos con y sin las características estudiadas. A menudo, el lector deseará avanzar y extender la extrapolación a los individuos y situaciones que son diferentes de las estudiadas. Al extrapolar más allá de los datos observados, se deben tener en cuenta las diferencias entre los tipos de individuos incluidos en la investigación y el grupo objetivo. El reconocimiento de los supuestos que realizamos al extrapolar nos obliga a mantener los ojos bien abiertos ante la eventual aparición de nueva información que cuestione estos supuestos e invalide potencialmente nuestras conclusiones.