

ESTUDIOS BIOMÉDICOS

SAAVEDRA, P.

1. EL USO DE LA ESTADÍSTICA EN MEDICINA

Una de las acepciones dadas por el Oxford English Dictionary del término *pattern* (patrón ó pauta) es la que sigue: *forma regular e inteligible o secuencia discernible en la forma en que algo sucede o se hace*. Nosotros lo entenderemos como un sistema de cosas y procesos que ocurren de forma repetitiva. Así por ejemplo, podemos hablar del patrón cuya manifestación consiste en la concurrencia en ciertos grupos de personas de la obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes. Aquí el patrón es el sistema formado por las causas, las consecuencias y los procesos que las enlazan.

La complejidad de los patrones que normalmente se observan en los seres vivos supone que las predicciones acerca de su comportamiento sólo puedan hacerse en términos de probabilidad. La obesidad puede causar diabetes, pero no todos los obesos acaban siendo diabéticos ni todos los diabéticos han sido obesos. En cualquier caso, si podemos afirmar que un obeso tiene mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad diabética.

El papel principal de la Estadística en el campo de la medicina es la **modelización** de patrones que son objeto de conocimiento de las ciencias biomédicas. Por modelo entendemos una representación matemática de la realidad, que aunque simplificada, puede permitirnos realizar pronósticos clínicos, identificar factores de riesgo de las enfermedades o conocer el efecto de las intervenciones terapéuticas.

2. ASOCIACIÓN Y CAUSALIDAD

Para el filósofo de la ciencia [Karl Popper](#) (1902-1994), el objetivo de la ciencia es la búsqueda de explicaciones **causales** de los fenómenos del cosmos (incluyendo la biología humana), es decir, de las leyes verdaderas que regulan nuestro universo. Sin embargo, el concepto **causar** ha sido problemático a través de la historia de la ciencia y en cierta forma lo sigue siendo en la actualidad. Así por ejemplo, el *Webster's New Twentieth*

Century Dictionary define *causa* como *aquello que produce un efecto o resultado*. El diccionario del uso del español de María Moliner define este concepto como sigue: *con relación a una cosa o suceso, causa es otra cosa u otro suceso que es el que produce aquéllos*. Estas definiciones adolecen claramente de circularidad lógica, pues *causar* y *producir* son términos sinónimos.

El filósofo [David Hume](#) (1711-1776) abordó este problema proponiendo la siguiente idea de causación: *un suceso A causó otro B si la ocurrencia de A fue necesaria para la ocurrencia de B*. Esta misma idea de causación la adopta el matemático Ronald A. Fisher (1890-1962). Afirma que cuando se dice: *este niño ha crecido en estatura porque ha estado bien alimentado*, implícitamente se está diciendo que de no haber sido bien alimentado, no hubiera producido tal crecimiento.

El estadístico [David R. Cox](#) (1924-2022) aporta un concepto de causalidad de especial interés en las ciencias biomédicas. Una aproximación heurística a esta idea es la que sigue: *una causa se ve como una intervención o tratamiento que provoca un cambio en la variable de interés, en comparación con una situación basal, llamada control. El problema básico para identificar un efecto causal es que la variable de interés se observa bajo los regímenes de tratamiento o control, pero nunca bajo ambos simultáneamente*.

Una comprensión en profundidad del concepto de causalidad requiere el de ***asociación estadística***. En tal sentido, entenderemos que dos sucesos están asociados cuando tienden a ocurrir simultáneamente o la ocurrencia de uno de ellos suele seguir a la del otro. Como veremos ahora, esto no significa que entre ellos exista necesariamente una relación de causalidad.

Supóngase por ejemplo que a un paciente que padece la gripe común se le administra un antibiótico. Previsiblemente la gripe remitirá en el plazo de una semana, pero pocos médicos atribuirían tal remisión al uso del antibiótico. En el campo de la patología, la ocurrencia simultánea de dos enfermedades a menudo se explica, más que por una relación causal entre ellas, por el hecho de que ambas son consecuencia de una enfermedad de base. Los datos mostrados en la [tabla 1](#) corresponden al estudio de Telde descrito en el [ejemplo 3](#). En la tabla se muestran los porcentajes de hipertensión arterial (HTA) en los grupos de personas con y sin diabetes mellitus (DM). Nótese que el porcentaje de hipertensos en el grupo de DM es aproximadamente 2.5 veces mayor que en el grupo control (no diabéticos), lo que supone que la DM y la HTA son patologías asociadas. Cabría pensar entonces que entre ambas existe una relación causal. Sin embargo, la HTA podría ser atribuible a otros factores concurrentes con la DM. Obsérvese también

en la misma tabla 1 que la *resistencia insulínica* (RI) es mucho más frecuente en el grupo DM que en el control (80.5% vs 25.5%). Es sabido que la RI es un factor de riesgo de la HTA y también, que una exposición prolongada a aquella (RI) puede causar DM. Esto explica que la DM, la RI y la edad avanzada sean factores que tienden a ser concurrentes, pero en realidad, sólo la RI y la edad avanzada son factores causales de la HTA. Como se verá en la siguiente sección, la RI es un *factor de confusión* que explica la asociación detectada entre DM e HTA.

TABLA 1. Asociación entre diabetes mellitus e hipertensión arterial

	Diabetes mellitus	
	Si (n=128)	No (n=902)
Hipertensión arterial (OMS) %	64.8	26.7
Edad media (años)	58.9	46.5
Resistencia a la insulina %	80.5	25.5

3. CONFUSIÓN

El problema de la confusión surge cuando el efecto aparente B de una supuesta causa A puede estar distorsionado por otros factores (C) que también influyen en B . Así por ejemplo, la hipertensión arterial (B), frecuente en personas diabéticas (A), podría explicarse total o parcialmente por causas diferentes a la propia diabetes mellitus.

Más concretamente, un factor (C) que distorsione la verdadera relación de causalidad que pueda existir entre A y B recibe el nombre de *factor de confusión*. En la figura 1 se muestra un esquema en el que se presentan la DM, la RI y la edad como potenciales causas de HTA. La DM no es realmente un factor causal de HTA, pero sí lo son la RI y la edad. La asociación detectada entre DM e HTA se debe a que la presencia de DM a menudo es consecuencia de una exposición prolongada a la RI. Esto es, un sujeto con

una larga exposición a la RI tiene un alto riesgo de desarrollar DM, lo que supone que a menudo sean concurrentes los tres factores, a saber: DM, RI y edad avanzada.

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 causa de hipertensión arterial?

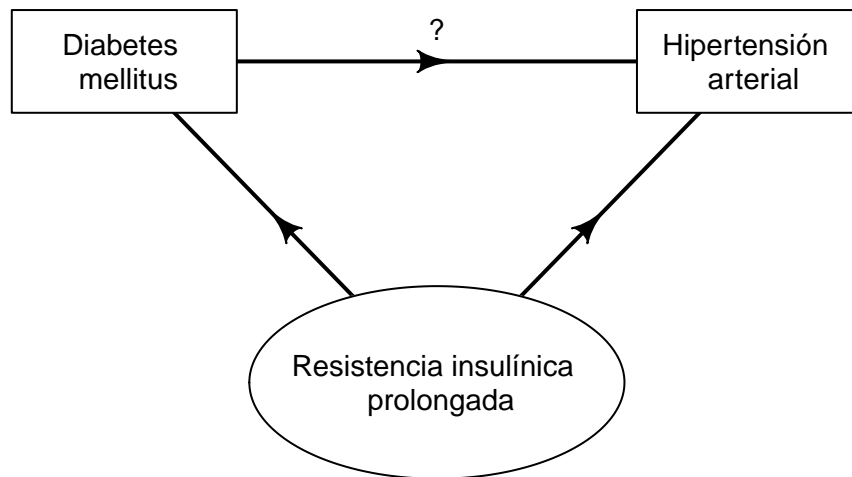


FIGURA 1. Asociación entre diabetes e hipertensión explicada por la resistencia insulínica prolongada en el tiempo

De acuerdo con Cox, podemos finalmente definir la causalidad en la forma que sigue: ***la causalidad es una asociación estadística que no puede ser explicada por variables de confusión.*** La exploración y eventual establecimiento de las relaciones de causalidad en las ciencias biomédicas se lleva a efecto a través de los estudios biomédicos cuya clasificación se presenta en la siguiente sección.

4. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS BIOMÉDICOS

La clasificación de los estudios biomédicos es útil para guiar al lector sobre la naturaleza del estudio que está considerando. Bailar y Mosteller (1986) propusieron una clasificación de los estudios biomédicos que se muestra en la tabla 2

TABLA 2. Clasificación de los estudios biomédicos

Tipo	Tiempo	Intervencion	Aleatorización
LONGITUDINALES	Prospectivos	Intervención deliberada	Aleatorizados
			No aleatorizados
		Observacionales	
	Retrospectivos		
TRANSVERSALES			

Los *estudios longitudinales* tienen generalmente el objetivo de investigar las posibles relaciones de causalidad entre determinadas intervenciones (tratamientos) o exposiciones y sus eventuales efectos. Describen por tanto *fenómenos a lo largo del tiempo* (entre causas y efectos). En los *longitudinales prospectivos*, los sujetos incluidos en el estudio se clasifican según el tipo de tratamiento que reciben (por ejemplo, fármaco experimental o placebo) o el grupo de exposición al que pertenecen (por ejemplo, si tienen o no obesidad). Los sujetos son entonces observados *prospectivamente* (desde el inicio del estudio hasta un determinado instante de tiempo establecido en el protocolo del estudio) con la finalidad de establecer si se producen o no los efectos conjeturados (por ejemplo, si un tratamiento es efectivo para una enfermedad o una exposición es de riesgo para una enfermedad).

Ejemplo 1. Albani *et al* (2013) llevaron a efecto un estudio ***observacional prospectivo*** con el propósito de investigar si variantes del gen *SIRT3* se asocian con la

longevidad humana (estudio ‘*Treviso Longeva*’). En el estudio se incluyeron 549 personas de 70 o más años y se determinó en cada uno el *SNP* (por su siglas en inglés: *single nucleotide polymorphism*) *rs4980329* (A>G) en el gen *SIRT3*. A continuación se realizó un seguimiento de siete años. Los sujetos incluidos fueron examinados desde el punto de vista biológico, clínico y socioeconómico. Se recogió una muestra de sangre y se aplicó a cada participante una entrevista estructurada. Se estimaron entonces las curvas de supervivencia según sexos y los grupos determinados por los genotipos de cada uno de los tres polimorfismos.

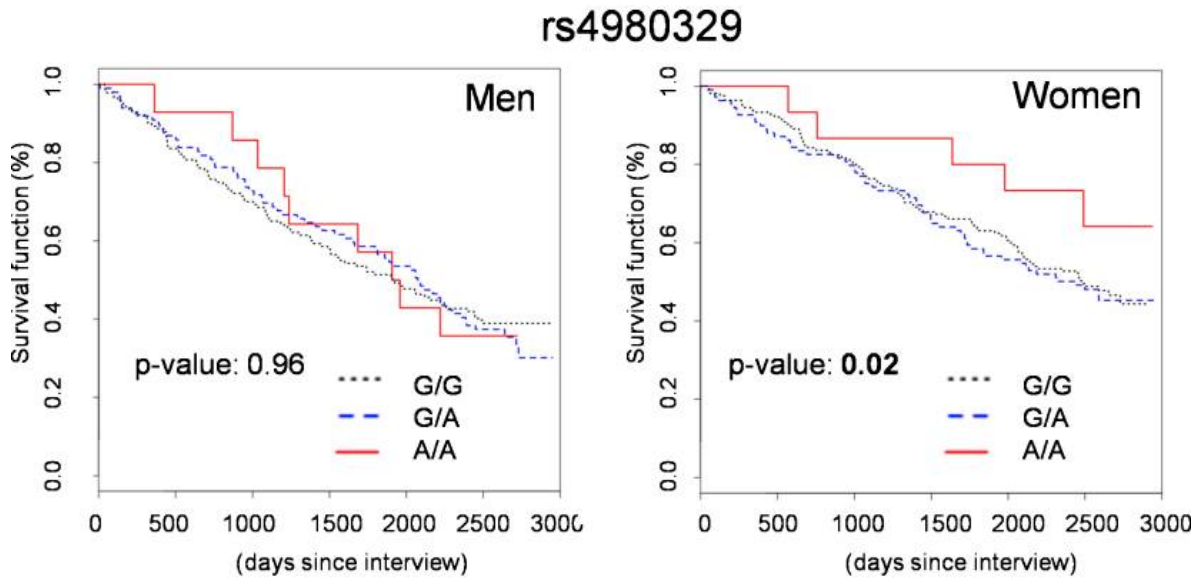


FIGURA 2. Curvas de supervivencia según sexo y genotipo. Las curvas de supervivencia dan la probabilidad diaria de que un paciente esté vivo.

En los *estudios retrospectivos*, los sujetos del estudio se clasifican en grupos determinados por los efectos a evaluar (por ejemplo según tengan o no una cierta enfermedad). Se investiga entonces *retrospectivamente* (buscando información en el pasado) las posibles causas de los efectos considerados.

Ejemplo 2. El cáncer de esófago (CE) es la sexta causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, causando 500.000 muertes al año. El carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma son los dos principales subtipos histológicos, y el carcinoma de

células escamosas del esófago (CCE) representa el 89% de todos los CE. En orden a evaluar la asociación del CCE con el tabaco, Kaimila *et al* (2022) llevaron a efecto en Malawi un estudio *retrospectivo de casos y controles* en el que analizaron 300 casos y 300 controles emparejados. En la tabla 3 se resume la edad, sexo y estatus fumador de los sujetos del estudio según fuesen casos o controles. Nótese que el porcentaje de fumadores encontrado entre los casos (30%) es superior al encontrado entre los controles (21.7%). No parece que tal diferencia pueda atribuirse a un efecto de confusión de la edad o el sexo.

TABLA 3. Características de la población según grupo de estudio

	Casos (n=300)	Controles (n=300)
Edad en años, Mediana (rango)	56 (19-92)	57 (19-90)
Hombres	62%	59%
Fumadores	30%	21.7%

Los *estudios transversales* describen *fenómenos fijos en el tiempo*. En ellos es posible establecer si dos sucesos están asociados, pero no la secuencia en la que se han producido. Por tanto, tales estudios no son en general adecuados para establecer relaciones de causalidad.

Ejemplo 3. El estudio de Telde es de diseño transversal y su propósito inicial fue analizar el sistema de variables relacionadas con el llamado síndrome metabólico. En el estudio se incluyeron 1030 sujetos de la población de Telde (Gran Canaria) con edades comprendidas entre los 30 y 82 años, los cuales respondieron a un cuestionario diseñado para obtener información sobre la edad, sexo, historia personal y familiar de diabetes mellitus y estilos de vida. Se realizaron asimismo mediciones antropométricas y de presión arterial. Se tomaron asimismo muestras de sangre sobre las que se obtuvieron

diversas mediciones (glucemia, lípidos, marcadores de inflamación, hemostasia, etc). Se investigó la presencia de diversos polimorfismos de genes relacionados con el síndrome metabólico. Finalmente se les sometió a una prueba estandarizada de tolerancia a la glucosa.

5. ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos son estudios longitudinales prospectivos y de intervención deliberada, cuyo objetivo es evaluar la efectividad o equivalencia de tratamientos terapéuticos en seres humanos. La evaluación de la efectividad de tales tratamientos requiere en general de la comparación de sus efectos con los de un tratamiento de testigo o control. El diseño más simple para la comparación de dos tratamientos E y C (puede ser un tratamiento experimental con un placebo u otro tratamiento de referencia) es el de grupos paralelos, en el que una parte de los pacientes reciben el tratamiento E y otros reciben el tratamiento C . Se plantea entonces la cuestión de como formar los grupos de tratamientos. La clave para poder evaluar los efectos reales de los tratamientos consiste en que los correspondientes grupos sean homogéneos; esto es, que todos los posibles *factores pronósticos* se distribuyan de forma análoga a lo largo de los referidos grupos. De esta forma, sólo diferirán en los tratamientos recibidos, lo que posibilitará que las eventuales diferencias que se observen al finalizar el estudio sólo puedan atribuirse a los tratamientos evaluados. El método que mejor garantiza la homogeneidad de los grupos experimentales es la *aleatorización*; esto es: la asignación de los tratamientos a los pacientes al azar.

Para ilustrar la importancia de la homogeneidad de los grupos experimentales, consideramos el estudio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), el cual fue diseñado para evaluar la acción de la simvastatina en la reducción de la morbi/mortalidad coronaria en pacientes que previamente habían sufrido un infarto de miocardio (IM) y/o angina de pecho y con niveles de colesterol total entre 212 y 309 mgr/dl de sangre. En el estudio, 2221 pacientes fueron asignados a recibir la simvastatina (E) y 2223 a un placebo

(C). En la tabla tabla 4 se resumen las distribuciones de diversos factores pronósticos previas a la aplicación de los tratamientos.

TABLA 4. Distribución de los factores pronósticos en el estudio 4S en los dos brazos experimentales

	Simvastatina (E) n=2221	Placebo (C) n=2223
Edad media (varones)	58.2	58.1
Edad media (mujeres)	60.5	60.5
Sólo angina	21%	21%
Sólo IM	63%	62%
Angina e IM	16%	17%
HTA	26%	26%
Fumadores	24%	27%
Colesterol total (mmol/L)	6.74	6.75
LDL (mmol/L))	4.87	4.87

Tras un seguimiento de 5.4 años en mediana, se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 5.

TABLA 5. Distribución de los factores pronósticos en el estudio 4S en los dos brazos experimentales

	Simvastatina (E) n=2221	Placebo (C) n=2223
Mortalidad coronaria, n (%)	111 (5.0)	189 (8.5)
Eventos coronarios, n (%)	431 (19.6)	622 (28.0)
Otras muertes, n (%)	46 (2.1)	49 (2.2)

La aleatorización garantiza inicialmente que los grupos experimentales sean homogéneos. Ahora bien, el llamado *efecto placebo* puede distorsionar los efectos reales de los tratamientos. Éste consiste en que los pacientes que reciben el tratamiento más prometedor crean sentirse mejor tal motivo, sin que ello sea atribuible a un efecto real. Para evitar tal distorsión, el estudio debe enmascararse en la medida de lo posible. El enmascaramiento a *simple ciego* consiste en que el paciente desconoce el tipo de tratamiento que recibe, mientras que el enmascaramiento a *doble ciego* consiste en que ni el paciente ni el evaluador conocen los tratamientos asignados.

Concluimos por tanto que, en la medida de lo posible, los ensayos clínicos deben ser *controlados, aleatorizados y enmascarados* con la finalidad de evitar los problemas de la confusión.

EJERCICIOS

1. En el año 2000, unos investigadores suecos realizaron un estudio para conocer si el consumo de cannabis aumentaba el riesgo de esquizofrenia. Para ello identificaron 50.087 hombres que formaron parte del reclutamiento militar obligatorio

entre 1969 y 1970 como parte del proceso de reclutamiento se les hacía una entrevista donde, de forma no anónima, indicaban el consumo de cannabis. A este grupo se les siguió desde 1970 a 1996 a través de los registros hospitalarios para conocer cuántos de ellos tenían registrado durante ese periodo un diagnóstico de esquizofrenia. Para el análisis dividieron a los sujetos en dos grupos: los que indicaron que habían consumido cannabis dos o más veces y los que consumieron cannabis menos de dos veces y calcularon la frecuencia de esquizofrenia en cada uno de ellos. ¿De qué tipo de estudio se trata? (MIR 2017)

- a. Estudio de cohortes
 - b. Estudio de casos y controles
 - c. Estudio de corte transversal retrospectivo
 - d. Ensayo clínico no aleatorizado
2. Se desea conocer el grado de asociación que existe entre el síndrome metabólico y el déficit de vitamina D en la población general. Para ello se selecciona una muestra de un centro de salud entre los pacientes mayores de 18 años, se les cita y en la visita se les hace un examen clínico para determinar si cumplen los criterios de síndrome metabólico y se les extrae sangre para medir las concentraciones séricas de 25-hidroxi-vitamina D. ¿Cuál es el diseño de este estudio? (MIR 2016)
- a. Estudio de cohorte prospectivo.
 - b. Estudio de corte transversal
 - c. Estudio de casos y controles
 - d. Estudio caso-cruzado (o “case-crossover”)
3. En un centro de salud se está realizando un estudio para determinar el efecto de la exposición al humo de tabaco en hijos de padres fumadores. Para ello, se selecciona a un grupo de niños sanos entre 3 y 7 años cuyos padres son fumadores y al mismo tiempo se seleccionan en el mismo centro un igual número de niños cuyos padres no son fumadores. Un año después se investigará en ambos grupos la aparición de enfermedades respiratorias durante ese año. Indique la respuesta correcta: El diseño del estudio es de cohortes prospectivas. El diseño del estudio es casos y controles. El estudio es experimental El tipo de diseño utilizado es eficiente para estudiar enfermedades raras. (MIR 2014)

- a. El diseño del estudio es de cohortes prospectivas.
 - b. El diseño del estudio es casos y controles.
 - c. El estudio es experimental
 - d. El tipo de diseño utilizado es eficiente para estudiar enfermedades raras.
4. Un grupo de investigadores realizó un estudio prospectivo para evaluar la eficacia de tres alternativas en el tratamiento de la otorrea aguda en niños con tubo de timpanostomía. De forma aleatorizada, 76 niños recibieron amoxicilina-ácido clavulánico oral, 77 recibieron gotas óticas con hidrocortisona-bacitracina-colistina y otros 77 niños no recibieron tratamiento farmacológico alguno, sólo observación. La variable principal fue la presencia de otorrea. ¿De qué tipo de estudio se trata? (MIR 2014)
- a. Estudio de cohortes
 - b. Estudio postautorización de seguimiento prospectivo.
 - c. Ensayo clínico
 - d. Estudio transversal.
5. Alashi y colaboradores (2019) llevaron a efecto un estudio cuyo propósito fue determinar si la tensión longitudinal global del ventrículo izquierdo (LV-GLS) añadía valor pronóstico en pacientes sometidos a cirugía de la válvula aórtica (AV). En el estudio incluyeron 865 pacientes con regurgitación aórtica, los cuales fueron clasificados según la LV-GLS fuese inferior o no al 19%. A los pacientes se les realizó entonces un seguimiento de 6.95 años en mediana, observándose a lo largo de este periodo la incidencia de muertes. ¿De qué tipo de estudio se trata?
- a. Ensayo clínico aleatorizado.
 - b. Estudio prospectivo observacional.
 - c. Estudio de casos y controles.
 - d. Estudio de corte transversal retrospectivo.
6. El ácido zoledrónico es un potente bifosfonato que se administra habitualmente a pacientes con metástasis óseas para reducir el riesgo de eventos óseos. No obstante, se han planteado dudas sobre su administración mensual a largo plazo.

Para dilucidar este problema, Hortobagyi y colaboradores (2017) realizaron un estudio en el que incluyeron 416 mujeres con metástasis de cáncer de mama, las cuales fueron asignadas aleatoriamente a recibir ácido zoledrónico durante cuatro semanas (n=200) ó ácido zoledrónico durante 12 semanas (n = 203) ó un placebo (n = 13). El endpoint primario del estudio fue la tasa de pacientes que tuvieron al menos un evento óseo a lo largo del periodo de seguimiento. ¿Cuál es el diseño de este estudio?

- a. Estudio prospectivo observacional.
- b. Estudio de corte transversal.
- c. Estudio de casos y controles.
- d. Ensayo clínico.

Referencias

1. Alashi A, Khullar T, Mentias A, Gillinov AM, Roselli EE, Svensson LG, Popovic ZB, Griffin BP, Desai MY. [Long-Term Outcomes After Aortic Valve Surgery in Patients With Asymptomatic Chronic Aortic Regurgitation and Preserved LVEF: Impact of Baseline and Follow-Up Global Longitudinal Strain](#). JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Jan;13(1Pt 1):12-21. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.021. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30772216.
2. Albani D, Ateri E, Mazzuco S, Ghilardi A, Rodilossi S, Biella G, Ongaro F, Antuono P, Boldrini P, Di Giorgi E, Frigato A, Durante E, Caberlotto L, Zanardo A, Siculi M, Gallucci M, Forloni G. [Modulation of human longevity by SIRT3 single nucleotide polymorphisms in the prospective study Treviso Longeva \(TRE-LONG\)](#). Age (Dordr). 2014 Feb;36(1):469-78. doi: 10.1007/s11357-013-9559-2. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23839864; PMCID: PMC3889902.
3. Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fábregas M, Nóvoa FJ. [Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals](#). Diabet Med. 2005 Dec;22(12):1751-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01745.x. PMID: 16401323.

4. Cox DR. [Causality: Some Statistical Aspects](#). J. R. Statist. Soc. A (1992) 155, Part 2, pp. 291-301.
5. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, Haley BB, Sauter N, Mohanlal R, Zheng M, Lipton A. [Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial](#). JAMA Oncol. 2017 Jul 1;3(7):906-912. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6316. PMID: 28125763; PMCID: PMC5824238.
6. Popper, K. Realismo y el objetivo de la ciencia: Post Scriptum a La lógica de la investigación científica. Tecnos Madrid 1985.