

Cómo interpretar las medidas de tamaño del efecto más frecuentes en estudios clínicos

Jessica Hanae Zafra-Tanaka (1) 0000-0001-6386-6643
Alvaro Taype-Rondán (2) 0000-0001-8758-0463

1 Universidad Peruana Cayetano Heredia, CRONICAS Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas, Lima, Perú.

2 Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima, Perú

Resumen

Para evaluar la asociación entre dos variables (exposición y desenlace), los estudios clínicos suelen mostrar el “tamaño del efecto” que tuvo la exposición sobre el desenlace. Los estudios muestran varias medidas de tamaño del efecto, siendo algunas de las más usadas: la razón de prevalencias (RP), el riesgo relativo (RR), el odds ratio (OR), el Hazard ratio (HR), la razón de tasas de incidencias (RTI), el riesgo atribuible (RA), el número necesario a tratar (NNT), la diferencia de medias (DM), y el coeficiente de regresión lineal (β). En este artículo explicaremos de forma práctica cómo interpretar estas medidas, así como de sus valores p e intervalos de confianza al 95%, usados para evaluar la inferencia estadística.

Palabras clave: medidas de asociación, estimados de efecto, lectura crítica, estudios clínicos

How to interpret the most common effect size measurements in clinical studies

To assess the association between two variables (exposure and outcome), clinical studies use the “effect size” of the exposure on the outcome. Studies can use different effect size measurements, being the most commonly used: prevalence ratio, risk ratio, odds ratio, hazard ratio, incidence rate ratio, risk difference or attributable risk, number needed to treat, mean differences, and the coefficient from lineal regression. In this article we will explain in a practical way how to read these measurements while considering confidence intervals and p values as part of statistical inference.

Key words: effect size, critical appraisal, clinical studies

Contribuciones de autoría: Ambos autores participaron en la formulación de la idea y la redacción del presente artículo. JHZT redactó la primera versión del artículo.

Financiamiento: El presente artículo fue autofinanciado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto al presente artículo.

Autor correspondiente: Jessica Hanae Zafra-Tanaka. CRONICAS Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú. Avenida Armendáriz 497, Miraflores, Lima 18, Perú.

Correo: j.zafra.t@gmail.com. Telf: (+51) 994371991

Introducción

El presente artículo tiene por objetivo brindar una explicación práctica para la interpretación frecuentista del tamaño del efecto durante la lectura de estudios clínicos que evalúan la asociación entre variables. Para ello, primero definiremos a qué nos referimos con “variable exposición” y “variable desenlace”, luego explicaremos el concepto de inferencia estadística, para finalmente brindar instrucciones para la interpretación de las medidas de tamaño del efecto para distintos tipos de desenlaces (dicotómicos, tiempo a evento, y numéricos).

Exposición y desenlace

En este artículo nos enfocaremos en estudios en los que se evalúa la asociación entre una **exposición** (también llamada intervención o variable independiente) y un **desenlace** (también llamado *outcome* o variable dependiente). Cuando este estudio pretende evaluar una asociación causal, podemos decir que la exposición sería la “causa” y el desenlace el “efecto”.

Por ejemplo, si en pacientes con diabetes queremos evaluar el efecto de usar “sustancia X” en la mortalidad, la **exposición** será recibir sustancia X (variable dicotómica con dos categorías: recibió o no recibió), y el desenlace será mortalidad (variable dicotómica con dos categorías: murió o no murió). Para responder a esta pregunta se evaluará la asociación, entre la exposición y el desenlace. Para expresar esta asociación se suelen usar medidas del tamaño del efecto [1].

Inferencia estadística

Para entender la inferencia estadística, debemos saber que una población es el conjunto de sujetos que nos interesa estudiar en un momento particular, mientras que la muestra es una parte de la población [2]. Los estudios suelen tomar una muestra representativa de la población y analizar los datos de esta muestra para intentar obtener conclusiones sobre la población.

Para estimar los resultados en la población usando los resultados de la muestra, usaremos un proceso llamado inferencia estadística [2]. La inferencia usualmente se expresa de dos formas: usando valores de probabilidad (valores p) o usando intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Si bien ambas formas tienen interpretaciones probabilísticas un tanto complejas, al ser este un texto introductorio usaremos

interpretaciones prácticas, que aunque no son del todo exactas, resultan de ayuda al lector inexperto [2].

Por ejemplo, si queremos saber si cierto fármaco aumenta la recuperación en pacientes hospitalizados por neumonía, podemos asumir que nuestra población está compuesta por todos los pacientes hospitalizados por neumonía en el mundo, pero al ser imposible evaluar a toda esta población, decidiremos tomar una muestra compuesta por pacientes hospitalizados por neumonía en algunos hospitales definidos.

Al analizar los datos encontramos que, en la muestra evaluada, hubo asociación entre brindar el fármaco y recuperarse. Para realizar la inferencia estadística, podemos calcular un valor p . Al ser una probabilidad, el valor p puede tomar cualquier valor entre 0 y 1. Un valor p menor a 0,05 significa que, en la población, hay una probabilidad menor a 5% de que la recuperación sea similar entre los que recibieron el fármaco y los que no recibieron. Cuando esto sucede, decimos que existe una asociación estadísticamente significativa entre tomar el fármaco y recuperarse.

Otra forma de realizar inferencia es calculando el IC 95% de cierto estimado [2]. Por ejemplo, supongamos que, en la muestra estudiada, hemos calculado que el riesgo relativo (RR) de la asociación entre tomar el fármaco y recuperarse fue de 1,75. A este estimado de la muestra se le conoce como estimado puntual. Para realizar la inferencia estadística, calcularemos el IC 95% de dicho RR. Si encontramos que dicho IC 95% va de 1,44 a 2,07, significará que, con un 95% de confianza, el RR de la población se ubicará entre 1,44 y 2,07.

Tamaño del efecto

Para evaluar la asociación entre una exposición y un desenlace, usaremos medidas de tamaño del efecto [1]. Existen diversas medidas para evaluar el tamaño del efecto, y la elección de la medida a utilizar depende de la naturaleza del desenlace (dicotómico, tiempo a evento o numérico) [1, 3]:

- Los desenlaces dicotómicos son aquellos que cuentan con dos opciones de respuesta (o categorías). Por ejemplo, mortalidad cuenta con dos posibles categorías (murió o no murió).
- Los desenlaces de tiempo a evento son aquellos que resultan de la fusión de dos variables: una variable dicotómica (por ejemplo: muerte [dos categorías: murió o no murió]) y una variable numérica que evalúa

el tiempo transcurrido desde que el participante entró al estudio hasta que ocurrió la variable dicotómica (por ejemplo: tiempo hasta que murió [en los que murieron] o tiempo hasta la última evaluación [en los que no murieron]). En este ejemplo, la variable tiempo a evento sería el “tiempo hasta que el paciente muere o hasta su última evaluación en el estudio”.

- Los desenlaces numéricos son aquellos que cuantifican una característica y tienen una unidad de medida. Por ejemplo, la presión arterial medida en mmHg.

En este artículo revisaremos las medidas de efecto más usadas para cada caso.

- Cuando tenemos un desenlace dicotómico usamos ciertas medidas de asociación (riesgo relativo [RR], razón de prevalencias [RP], y Odds ratio [OR]) y medidas de impacto (riesgo atribuible [RA] y número necesario a tratar [NNT]).
- Cuando tenemos un desenlace de tiempo a evento usamos otras medidas de asociación (Hazard Ratio [HR] y razón de tasas de incidencia [RTI]).
- Cuando tenemos un desenlace numérico usamos medidas de tamaño del efecto (diferencia de medias [DM] y coeficiente de regresión lineal [β]) [1, 4].

Medidas de asociación para desenlaces dicotómicos y para desenlaces de tiempo a evento

En este artículo veremos cinco medidas de asociación (tres para desenlaces dicotómicos y dos para desenlaces de tiempo a evento). Estas cinco medidas son ratios (divisiones): RR, RP, OR, HR y RTI. En cada diseño de estudio se pueden usar unas u otras, de la siguiente manera: si se trata de un estudio transversal se pueden usar RP u OR, si se trata de un estudio de casos y controles se puede usar OR, y si se trata de estudios longitudinales (cohortes o experimentales) se pueden usar RR, OR, HR o RTI.

El cálculo e interpretación de estas medidas dependerá de la naturaleza de la exposición (si es dicotómica o numérica). Primero veremos cómo se calculan e interpretan cuando la exposición es dicotómica.

Interpretado los estimados puntuales de las medidas de asociación cuando la exposición es dicotómica

Tomaremos como ejemplos estudios ficticios que evaluaron el efecto de tomar sustancia X (exposición) en tener cáncer (desenlace), en personas con diabetes. Para interpretar las medidas de asociación usaremos a la vez la **tabla 1** y la **tabla 2**. Para entender cómo hallar la RP, nos guiaremos de la **tabla 1**, donde tenemos una subtabla de ejemplo de 2x2 (2 filas por 2 columnas) que representa el cruce entre la exposición dicotómica (en dos filas: “no expuesto” y “expuesto”) y el desenlace dicotómico (en dos columnas: “no cáncer” y “cáncer”). Los números son los mismos para cada ejemplo, y muestran a 500 pacientes en el grupo “no expuesto” (los que no tomaron la sustancia X) y 500 pacientes en el grupo “expuesto” (los que sí tomaron la sustancia X)[5].

Para calcular la RP, primero hallaremos las prevalencias de tener el desenlace (cáncer) en los dos grupos determinados por la exposición. Vemos que estas prevalencias son de 18% para el grupo de pacientes que no tomaron la sustancia X (grupo no expuesto) y de 20% para el grupo de pacientes que sí tomaron la sustancia X (grupo expuesto). A continuación, se calcula la RP dividiendo la prevalencia de cáncer en el grupo expuesto entre la prevalencia de cáncer en el grupo no expuesto (20% / 18%), obteniendo que el estimado puntual de la RP de 1.11. Para este cálculo el grupo de no expuestos es tomado como referencia (denominador), por lo cual se le coloca la abreviación “Ref”.

Para la interpretación del estimado puntual de la RP, veamos la **tabla 2**. Como se realizó una división de prevalencias, la RP nos dice qué tan mayor o menor es una prevalencia con respecto a la otra. Si las dos prevalencias hubieran sido iguales, la RP hubiera sido 1 (al dividir dos números iguales, el cociente resulta 1). Si la prevalencia de cáncer en el grupo expuesto hubiera sido mayor a la prevalencia de cáncer en el grupo no expuesto, la RP hubiera sido mayor a 1; y en caso contrario hubiera sido menor a 1.

Entonces cuando tengamos una RP de 1, diremos que las prevalencias comparadas son iguales. Cuando la RP sea mayor a 1, tomaremos el 1 como referencia y calcularemos cuánto aumentó la prevalencia con respecto a este número. De esta manera, como se observa en la **tabla 2**, ante una RP de 1,20, sabremos que la prevalencia aumentó en 20% con respecto del 1 (puede ser de utilidad considerar al 1 como 100%); por tanto, diremos que la prevalencia de pacientes con cáncer en el grupo

expuesto fue 20% mayor con respecto al grupo no expuesto. En tanto que si la RP fuera de 2,30, significaría que la prevalencia aumentó en 130% a partir del 1.

Por otro lado, si la RP es menor a 1, también tomaremos el 1 como referencia y calcularemos cuánto disminuyó la prevalencia en base a este número. De esta manera, ante una RP de 0.80, sabremos que la prevalencia disminuyó en 20% a partir del 1 (puede ser de utilidad considerar al 1 como 100%);

Tabla 1. Cálculo e interpretación de los estimados puntuales de las medidas de asociación para desenlaces dicotómicos y de tiempo a evento

| Razón de prevalencias (RP). En inglés: prevalence ratio | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|---------|--------|-----------|------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fórmula | Ejemplo | | | Prevalencia de pacientes con cáncer (Pc) | RP | Interpretación |
| | Grupo* | Cáncer | No cáncer | | | |
| $RP = \frac{Pc \text{ en E}}{Pc \text{ en no NE}}$ | NE | 90 | 410 | 90/500 = 18% | Ref | En las personas con diabetes evaluadas, la <i>prevalencia de tener cáncer</i> en el grupo que usa sustancia X fue 11% mayor con respecto al grupo que no usa sustancia X. |
| | E | 100 | 400 | 100/500 = 20% | 20% / 18% = 1.11 | |
| Riesgo relativo (RR) En inglés: risk ratio | | | | | | |
| Fórmula | Ejemplo | | | Probabilidad de desarrollar cáncer (PDC) | RR | Interpretación |
| | Grupo* | Cáncer | No cáncer | | | |
| $RR = \frac{PDC \text{ en E}}{PDC \text{ en no NE}}$ | NE | 90 | 410 | 90/500 = 18% | Ref | En las personas con diabetes evaluadas, la <i>probabilidad de desarrollar cáncer</i> en el grupo que usó sustancia X fue 11% mayor con respecto al grupo que no usó sustancia X. |
| | E | 100 | 400 | 100/500 = 20% | 20% / 18% = 1.11 | |
| Odds ratio (OR) | | | | | | |
| Fórmula | Ejemplo | | | Odds de tener o desarrollar cáncer (Oc) | OR | Interpretación |
| | Grupo* | Cáncer | No cáncer | | | |
| $OR = \frac{Oc \text{ en E}}{Oc \text{ en no NE}}$ | NE | 90 | 410 | 90/410 = 0.22 | Ref | En las personas con diabetes evaluadas, el <i>odds de desarrollar cáncer</i> en el grupo que usó sustancia X fue 14% mayor con respecto al grupo que no usó sustancia X. |
| | E | 100 | 400 | 100 / 400 = 0.25 | 0,25 / 0,22 = 1,14 | |
| Hazard ratio (HR) | | | | | | |
| Fórmula | Ejemplo | | | Hazard de desarrollar cáncer (Hc) | HR | Interpretación |
| | Grupo* | Cáncer | No cáncer | | | |
| $HR = \frac{Hc \text{ en E}}{Hc \text{ en no NE}}$ | NE | 90 | 410 | No se puede calcular** | Ref | En las personas con diabetes evaluadas, el <i>hazard de desarrollar cáncer</i> en el grupo que usó sustancia X fue 16% mayor con respecto al grupo que no usó sustancia X. |
| | E | 100 | 400 | | Asumiremos un HR de 1,16 | |
| Razón de tasas de incidencia (RTI) En inglés: incidence rate ratio | | | | | | |
| Fórmula | Ejemplo | | | Tasa de incidencia de cáncer (Ic) | RTI | Interpretación |
| | Grupo* | Cáncer | No cáncer | | | |
| $RTI = \frac{Ic \text{ en E}}{Ic \text{ en no NE}}$ | NE | 90 | 410 | No se puede calcular** | Ref | En las personas con diabetes evaluadas, la <i>tasa de incidencia de cáncer</i> en el grupo que usó sustancia X fue 18% mayor con respecto al grupo que no usó sustancia X. |
| | E | 100 | 400 | | Asumiremos un RTI de 1,18 | |

* Para todos los casos: grupo no expuesto (NE) = no tomó sustancia X, y grupo expuesto (E) = tomó sustancia X

** No se puede calcular solo con la tabla de 2x2, pues necesitamos la variable de "tiempo a evento"

Ref: grupo de referencia

por tanto, diremos que la prevalencia de pacientes con cáncer en el grupo expuesto fue 20% menor con respecto al grupo no expuesto (**tabla 2**).

Finalmente, abordemos esto desde otro ángulo. Si la prevalencia de cáncer en el grupo no expuesto es de 40%, ¿cuánto será la prevalencia de cáncer en el grupo expuesto? Para calcularlo, multiplicamos la prevalencia en el grupo no expuesto (40%) por la RP. Así, si tenemos una RP de 1,00 la prevalencia en el grupo expuesto será de 40%; si tenemos una RP de 1,50 esta prevalencia será de 60% y si tenemos una RP de 0,30 esta prevalencia será de 12% (**tabla 2**).

Ahora que hemos abordado la RP, el resto de medidas de asociación presentadas en la **tabla 1** son similares. El RR tiene la misma fórmula que la RP, salvo que mientras que la RP divide las prevalencias de tener cáncer (y por tanto se usa en estudios trasversales) el RR divide las probabilidades de desarrollar cáncer (para lo cual se necesita un seguimiento, por lo que solo se puede calcular en estudios longitudinales: ya sea cohortes o experimentales).

El OR se calcula dividiendo odds (también llamados momios o posibilidades). Para calcular el odds de tener cáncer en el grupo expuesto, se dividirá los que tienen cáncer entre los que no tienen cáncer (es decir, 90/410). Nótese que esto es diferente a la probabilidad, que resultaba de dividir los que tienen cáncer entre el total (90/500). Una vez calculados ambos odds, podemos calcular el OR dividiendo el odds de tener cáncer en el grupo expuesto entre el odds de tener cáncer en el grupo no expuesto.

El HR y la RTI se usan ante un desenlace de tiempo a evento, y dividen dos Hazard o de dos tasas de incidencias. En el ejemplo, ambas medidas (el Hazard y la tasa de incidencias) evalúan el número de muertes con relación al tiempo que se siguió a los sujetos de estudio [6, 7]. Los conceptos de Hazard y tasas de incidencia no son sencillos de comprender, pero lo importante es que nos presenta una relación entre los eventos y el tiempo.

Como vemos, todas estas medidas se calculan dividiendo una cifra del grupo expuesto entre una cifra del grupo no expuesto. Por tanto, todas se van a interpretar de manera muy similar, solo cambiando el término “prevalencia de pacientes con cáncer” de la RP por “probabilidad de desarrollar cáncer” en el RR, “odds de tener/developar cáncer” (dependiendo del tipo de estudio) en el OR, “Hazard de desarrollar cáncer” en el HR y “tasa de incidencia de cáncer” en la RTI (**Tabla 1**).

¿En qué se diferencia el OR del RR o RP?

Cuando realizamos un estudio con desenlace dicotómico, vamos a poder calcular diferentes medidas de asociación. Si se trata de estudios trasversales decidiremos entre calcular una RP u un OR, y si se trata de estudios longitudinales decidiremos entre calcular un RR o un OR.

Como hemos visto, la RP y el RR son fáciles de interpretar (por ser ratios de prevalencias y probabilidades), mientras que el OR es mucho más difícil de entender (pues el concepto de “odds” no es tan intuitivo). A pesar de ello, el OR aún es muy usado debido a la su robustez estadística [5].

El OR suele interpretarse como si fuera una RP o un RR (según el tipo de estudio), aunque esto no necesariamente es lo correcto. Se suele aceptar que, mientras la frecuencia del desenlace (ya sea prevalencia del desenlace o probabilidad de desarrollar el desenlace, según el tipo de estudio) en el estudio sea ≤ 10%, el OR será muy parecido al RR o RP, por lo cual podremos interpretar el OR como si se tratara de RR o RP. Sin embargo, cuando la frecuencia del desenlace es mayor al 10%, el OR tiende a exagerar al RR o RP, por lo cual no será correcto interpretar el OR como si se tratara de RR o RP [8-10].

Tabla 2. Interpretación del estimado puntual de la razón de prevalencias (RP)

| | Valor de la RP | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|------------|
| | 0,30 | 0,50 | 0,80 | 1,00 | 1,20 | 1,50 | 2,30 |
| Aumento o disminución del grupo expuesto con respecto al 1 (referencia del grupo no expuesto): | -70% | -50% | -20% | 0 | +20% | +50% | +130% |
| Interpretación: | “En las personas con diabetes evaluadas, la prevalencia de tener cáncer en el grupo que usa sustancia X fue _____ con respecto al grupo que no usa sustancia X.” | | | | | | |
| | 70% menor | 50% menor | 20% menor | igual | 20% mayor | 50% mayor | 130% mayor |
| Si la prevalencia de cáncer en el grupo no expuesto es de 40%, la prevalencia de cáncer en el grupo expuesto será:* | 12% | 20% | 32% | 40% | 48% | 60% | 92% |

*Para calcularlo, multiplicamos la prevalencia en el grupo no expuesto (40%) por la RP

Por ejemplo, en el caso de la tabla de 2x2 de la **tabla 1**, el estudio evaluó 1000 pacientes (500 en el grupo expuesto y 500 en el grupo no expuesto), de los cuales 190 tuvieron el desenlace (190 / 1000 = 19%). Por ello vemos que los valores de RP y RR (1,11) fueron menores al OR (1,14), y que el OR estaría “exagerando” el efecto del RP o del RR, pues en vez de señalar un aumento del 11%, sugiere un aumento del 14%. En este caso, interpretar el OR como un RP o RR no sería lo más correcto.

Tabla 3. Interpretado los intervalos de confianza y valores p

| Exposición desenlace | Medida (IC 95%) | Valor p | Significancia estadística | Interpretación |
|---------------------------------------------|--------------------------|---------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tomar sustancia X Mortalidad | RR: 1,11 (0,86 a 1,44) | 0,420 | No | No existe una asociación estadísticamente significativa entre tomar sustancia X y la mortalidad |
| | RR: 0,64 (0,45 a 0,89) | 0,007 | Sí | La probabilidad de morir en el grupo que tomó sustancia X fue 36% menor con respecto al grupo que no la tomó, siendo esto estadísticamente significativo |
| Tomar sustancia X Peso en kilogramos (kg) | DM: -0,50 (-2,73 a 1,73) | 0,656 | No | No existe una asociación estadísticamente significativa entre tomar sustancia X y el peso |
| | DM: 3,5 (1,27 a 5,73) | 0,002 | Sí | La media de peso en el grupo que tomó sustancia X fue 3.5 kg mayor con respecto al grupo que no lo tomó, siendo esto estadísticamente significativo |

RR: riesgo relativo, DM: Diferencia de medias.

Inferencia estadística de las medidas de asociación

Hasta ahora hemos revisado el cálculo e interpretación de los estimados puntuales (es decir, de una muestra) de las medidas de asociación. Sin embargo, cuando leemos un estudio, lo que realmente nos interesa para tomar una decisión es si sus hallazgos se pueden extrapolar a la población. Por ello, no vamos a interpretar los estimados puntuales sino que interpretaremos las medidas que se usan para realizar inferencia: IC 95% y valores p.

Para las medidas de asociación mencionadas, cuando el IC 95% no incluya el valor de no efecto (es decir, el 1) o cuando el valor p sea menor a 0,05, se considerará que existe una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace. Si bien esta es una interpretación simplista que tiene limitaciones importantes [11], es aún usada y permite una primera aproximación a este tema.

Veremos algunos ejemplos de interpretación de inferencia para un RR (en representación de las medidas de asociación vistas: RR, RP, OR, HR y RTI; pues tienen una similar interpretación) y de para una DM en la **tabla 3**.

Interpretado medidas de asociación cuando la exposición es numérica

Hasta ahora hemos visto el cálculo y la interpretación de las medidas de asociación cuando la exposición es una variable dicotómica (en dos categorías: grupo expuesto y grupo no expuesto). Ahora veremos la interpretación cuando la exposición es numérica.

Supongamos que, en una muestra de médicos, estamos evaluando la asociación entre el número de consejerías psicológicas que recibieron (exposición numérica) y el desarrollo de depresión (desenlace dicotómico). En ese caso, se podrán calcular medidas de asociación (RP, RR, OR, HR, RTI), y el valor de no efecto seguirá siendo 1. Por lo cual, si el IC 95% de estas medidas de asociación incluye el 1, se dirá que no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Sin embargo, al momento de interpretar estas medidas de asociación, veremos que nos informan cuánto aumenta o disminuye la prevalencia /probabilidad / odds / hazard / tasa de incidencia, por cada unidad que aumenta la exposición. Así, si encontramos un RR de 0,92, concluiremos que, en médicos, por cada sesión de consejería adicional, la posibilidad de desarrollar depresión disminuyó en 8%. En la **tabla 4** se mencionan este y otros ejemplos para interpretar medidas de tamaño del efecto para diferentes tipos de desenlaces y exposiciones.

Medidas de impacto para desenlaces dicotómicos

Riesgo atribuible (RA)

El RA (también conocido como “diferencia de riesgos”) se puede calcular cuando la exposición es dicotómica y el desenlace es dicotómico, restando la probabilidad de presentar el desenlace en el grupo expuesto menos la probabilidad de presentar el desenlace en el grupo no expuesto [1]. Por lo general, para interpretar el RA primero tendremos que revisar la medida de asociación usada (RP, RR, OR, HR, TRI), e interpretaremos el RA sólo si la medida de asociación fue estadísticamente significativa. Por ejemplo, si en un estudio se

muestra un RR de 1,14 (IC 95%: 0,90 a 1,32), no se calculará ni interpretará el RA, y simplemente se concluirá que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace.

Supongamos que, para otro estudio, la probabilidad de presentar el desenlace es de 2% en el grupo expuesto y 3% en el grupo no expuesto. Podemos calcular el RR dividiendo estas probabilidades ($2\% / 3\% = 0,67$). Si asumimos que este valor fue estadísticamente significativo, procederemos a calcular el RA, para lo cual tenemos que restar estas probabilidades ($2\% - 3\% = -1\%$). Para interpretar este RA, lo trasladaremos a una población de 1000 personas. Para ello, tengamos en cuenta que el RA calculado de -1% nos dice que tendremos 1 caso menos por cada 100 personas tratadas, lo cual será igual a 10 casos menos por cada 1000 personas. De esta manera, la interpretación será: Si 1000 personas hubieran recibido la exposición en lugar de no recibirla, 10 personas menos hubieran desarrollado el desenlace (**Tabla 5**).

Por otro lado, si la probabilidad de presentar el desenlace es de 10% en el grupo expuesto y 15% en el grupo no expuesto, el RR seguirá siendo 0,67 (pues ambas probabilidades han aumentado proporcionalmente). Pero ahora el RA será de $10\% - 15\% = -5\%$ (50 menos por cada 1000). Asimismo, si las probabilidades iniciales fueron 40% y 60%, el RR seguirá siendo de 0,67 pero el RA ahora será de -20% (200 menos por cada 1000) (**Tabla 5**).

¿Qué significa esto? Que mientras el RR nos brinda un dato relativo, el RA puede interpretarse como número de personas que se benefician o se perjudican (de una población de 1000 personas). De esta manera, un mismo RR puede estar indicándonos distintos RA. En general, las medidas de

Tabla 4. Interpretación de las medidas de tamaño del efecto cuando la exposición es dicotómica y cuando es numérica

| Medida | Exposición desenlace* | Medida de tamaño del efecto | Interpretación ** |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RP, RR, OR, HR, RTI | D D | RR = 0,92 | En médicos, la probabilidad de desarrollar depresión en el grupo que recibió ≥ 5 sesiones de consejería fue 8% menor con respecto al grupo que recibió < 5 sesiones. |
| | N D | RR = 0,92 | En médicos, por cada sesión de consejería adicional, la probabilidad de desarrollar depresión disminuyó en 8% . |
| RA | D D | RA = -100 de 1000 | Si 1000 médicos hubieran recibido ≥ 5 sesiones de consejería en lugar de recibir < 5 sesiones, 100 médicos menos hubieran desarrollado depresión. |
| NNT/NND | D D | NNT = 50 | Si 50 médicos hubieran recibido ≥ 5 sesiones de consejería en lugar de recibir < 5 sesiones, uno menos desarrollaría depresión. |
| DM | D N | DM = -1,3 puntos en la escala de depresión | En médicos, la media del puntaje en la escala de depresión en aquellos que recibieron ≥ 5 sesiones de consejería fue 1,3 puntos menos en comparación con quienes recibieron < 5 sesiones. |
| Coefficiente (β) de regresión lineal | N N | $\beta = -1,3$ puntos en la escala de depresión | En médicos, por cada sesión de consejería adicional, el puntaje en la escala de depresión disminuye 1,3 puntos. |

*N: Numérico, D: Dicotómico.

** Para los ejemplos: la exposición dicotómica es recibir un adecuado número de sesiones (exposición: ≥ 5 sesiones de consejería, no expuesto: < 5 sesiones), y la exposición numérica es número de consejerías. El desenlace dicotómico es desarrollo de depresión, y el desenlace numérico es el puntaje en la escala de depresión. Todas las medidas de tamaño del efecto se están interpretando como si fueran estadísticamente significativas.

asociación se usan para comparar entre estudios (pues se espera que se mantengan estables entre estudios), en tanto que el RA se usa para la toma de decisiones ya sea en la práctica clínica o en salud pública (pues nos permite evaluar el impacto en término de número de personas)[12, 13].

Número necesario a tratar (NNT) y número necesario para dañar (NND)

Cuando se tiene una exposición dicotómica y un desenlace dicotómico, el NNT y NND nos indican a cuántos individuos se debe brindar la exposición (en vez de no brindarlo) para que una persona más tenga el desenlace. Tanto el NNT como el NND se calculan como la inversa del RA ($1/RA$) [14, 15].

Si el desenlace es favorable (como dejar de fumar o curarse de alguna enfermedad), la fórmula $1/RA$ nos brindará el NNT (a cuántas personas debe tratar para que una persona más tenga este desenlace favorable). Por otro lado, si el desenlace es desfavorable (como morir o enfermar), la fórmula $1/RA$ nos

Tabla 5. Cálculo e interpretación del riesgo atribuible (RA)

| Probabilidad de tener un infarto* | | Cálculo de RR | Cálculo de RA | Interpretación del RA** | Cálculo de NNT | Interpretación del NNT** |
|-----------------------------------|-----|----------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E | NE | | | | | |
| 2% | 3% | $2\% / 3\% = 0.67$ | $2\% - 3\% = -1\%$ | Si 1000 personas hubieran recibido la exposición en lugar de no recibirla, 10 personas menos se hubieran infartado. | $100 / 1 = 100$ | Fue necesario brindar la exposición en lugar de no brindarla a 100 personas para que una más se beneficie (un caso menos de infarto) |
| 10% | 15% | $10\% / 15\% = 0.67$ | $10\% - 15\% = -5\%$ | Si 1000 personas hubieran recibido la exposición en lugar de no recibirla, 50 personas menos se hubieran infartado. | $100 / 5 = 20$ | Fue necesario brindar la exposición en lugar de no brindarla a 20 personas para que una más se beneficie (un caso menos de infarto) |
| 40% | 60% | $40\% / 60\% = 0.67$ | $40\% - 60\% = -20\%$ | Si 1000 personas hubieran recibido la exposición en lugar de no recibirla, 200 personas menos se hubieran infartado. | $100 / 20 = 5$ | Fue necesario brindar la exposición en lugar de no brindarla a 5 personas para que una más se beneficie (un caso menos de infarto) |

* E: grupo expuesto, NE: grupo no expuesto

** Recordar que estas medidas usualmente solo se interpretan si la medida de asociación fue estadísticamente significativa.

brindará el NND (a cuántas personas debe tratar para que una persona más tenga este desenlace desfavorable)

En nuestro ejemplo inicial, uno de los RA fue de -5%, es decir “cinco menos de cada cien” (5/100 o 50/1000). Para calcular el NNT o el NND, usaremos la fórmula $1/RA$, que sería $100/5 = 20$. Esto se interpreta de la siguiente manera: “En la población evaluada, Fue necesario brindar la exposición en lugar de no brindarla a 20 personas para que una más se beneficie (un caso menos de infarto)”.

Es importante recordar que estas medidas (NNT y NND), al igual que el RA, solo se interpretan si la medida de asociación calculada previamente fue estadísticamente significativa [14].

Medidas de efecto cuando se tiene un desenlace numérico

Diferencia de medias (DM)

Cuando el desenlace es numérico, podremos calcular una DM, que cuando se calcula realizando una regresión lineal se conoce como coeficiente y se representa por un símbolo beta (β) [16].

La DM se calcula restando las medias del desenlace entre el grupo expuesto y el grupo no expuesto.

Por ejemplo, un estudio realizado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene como exposición recibir cierto fármaco (variable dicotómica: recibió el fármaco o no lo recibió), y como desenlace la glucosa en sangre capilar medida en mg/dL. Si los participantes del grupo expuesto (los que recibieron el fármaco) tuvieron una media de 130mg/dL de glucosa en sangre capilar, en tanto que los participantes del grupo no expuesto tuvieron una media de 110mg/dL; entonces la

diferencia de medias se calcula restando $110 \text{ mg/dL} - 130 \text{ mg/dL} = -20 \text{ mg/dL}$. Esto significa que la media de glucosa en sangre capilar en los participantes del grupo expuesto fue 20 mg/dL menos en comparación con los participantes del grupo no expuesto.

Para evaluar la significancia estadística de la DM, debemos tener en cuenta que el valor de no efecto ya no será de 1 como en las medidas de asociación con desenlaces dicotómicos, sino que ahora será de cero. Esto se debe a que, al dividir dos cantidades iguales el resultado será 1, en tanto que al restar dos cantidades iguales el resultado será 0. Por ello, una DM será estadísticamente significativa cuando su IC 95% no incluya el 0 (tabla 3).

Coeficiente de regresión lineal (β) cuando tanto la exposición como el desenlace sean numéricos

Los estudios que evalúan la asociación entre una exposición numérica y un desenlace numérico pueden presentarnos un β . Esta medida nos indicará cuántas unidades aumenta o disminuye el desenlace por cada unidad que aumenta la

exposición. Al igual que la DM, el valor de no efecto será el 0. La interpretación del β se muestra en la **tabla 4**.

Referencias

1. Gordis L. Epidemiology Fourth Edition-Elsevier Saunders Publication. 4. Monomers, polymers. 5.
2. Daniel WW, Cross CL. Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences: Wiley; 2018.
3. Pocock SJ, McMurray JJ, Collier TJ. Making sense of statistics in clinical trial reports: part 1 of a 4-part series on statistics for clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(22):2536-49.
4. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology: General*. 2012;141(1):2.
5. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC medical research methodology*. 2003;3(1):21.
6. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *British journal of cancer*. 2003;89(2):232-8.
7. Boston University School of Public Health. Incidence Rate Ratios and Incidence Rate Differences 2020 [20th June, 2020]. Available from: <http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH717-QuantCore/PH717-Module3-Frequency-Association/PH717-Module3-Frequency-Association11.html>.
8. Cummings P. The relative merits of risk ratios and odds ratios. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009;163(5):438-45.
9. Knol MJ, Le Cessie S, Algra A, Vandenbroucke JP, Groenwold RH. Overestimation of risk ratios by odds ratios in trials and cohort studies: alternatives to logistic regression. *Cmaj*. 2012;184(8):895-9.
10. Schmidt CO, Kohlmann T. When to use the odds ratio or the relative risk? *International journal of public health*. 2008;53(3):165.
11. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$ ”. *The American Statistician*. 2019;73(sup1):1-19. doi: 10.1080/00031305.2019.1583913.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1283-93.
13. Newcombe RG, Bender R. Implementing GRADE: calculating the risk difference from the baseline risk and the relative risk. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2014;19(1):6-8.
14. Hutton JL. Number needed to treat and number needed to harm are not the best way to report and assess the results of randomised clinical trials. *British journal of haematology*. 2009;146(1):27-30.
15. Citrome L, Ketter T. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *International journal of clinical practice*. 2013;67(5):407-11.
16. Quartemont E. How to statistically show the absence of an effect. *Psychologica Belgica*. 2011;51(2):109-27.