

## Medición del riesgo en epidemiología\* Primera parte

Juan José García García\*\*

El concepto de riesgo fue motivo de un editorial que apareció en el volumen 64 (No. 1) de 1997. Dada la importancia que ha cobrado en años recientes el Dr. García García se ocupa de la medición y significado de riesgos en la investigación epidemiológica; juzgamos que esta información debe ser del dominio de todo aquél que se interese en comprender los trabajos originales que aparecen en nuestras revistas médicas.

*El Editor*

La necesidad de resolver los problemas de salud que se presentan en la práctica clínica, así como los que ameritan de una respuesta social organizada, exige tanto la disponibilidad de herramientas para la adecuada valoración de la situación, como de los recursos que permitirán enfrentarla. El presente trabajo intenta contribuir a sentar las bases para comprender al enfoque riesgo como una herramienta de apoyo a dicha valoración.

Con un desarrollo importante en el área de la atención materno-infantil, ahora es posible hablar de embarazo de alto riesgo y de recién nacido de alto riesgo para referirse a un tipo de pacientes que requieren de la intervención de personal calificado en unidades de segundo y tercer nivel de atención médica. De igual manera, la respuesta al por qué ocurre o ha ocurrido un evento y a qué puede o pudo hacerse para evitarlo, encierra una idea de búsqueda de relaciones causales que, a su vez, pueda orientar las acciones de carácter preventivo para evitar el evento en cuestión. En la atención cardiológica la identificación de antecedentes como hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo y elevados niveles sanguíneos de colesterol, asociados a una mayor frecuencia de episodios de infarto al miocardio, ha permitido conducir programas de salud tendentes a modificarlos a través de diferentes acciones, logrando reducir las tasas de inci-

dencia y mortalidad. En el terreno oncológico el factor de riesgo más importante que se ha reconocido es la participación del consumo de tabaco en el origen de neoplasias tanto del tracto aéreo-digestivo, como de las vías urinarias, lo que, junto con componentes de la dieta, por ejemplo, exige un trabajo importante para modificar el estilo de vida de la población.

La observación de que el proceso salud-enfermedad se distribuye de una manera diferencial en cuanto a tipo y frecuencia según las características biológicas, psicológicas y/o sociales de los individuos, de que existen variaciones geográficas o regionales, y, de que en ocasiones, pueden apreciarse tendencias en el tiempo claramente identificables, conlleva, al analizar la situación de una manera integral, al planteamiento de posibles explicaciones, es decir, de hipótesis susceptibles de ser abordadas en los distintos tipos de diseños de estudios epidemiológicos.

En un sentido amplio, el enfoque de riesgo en esencia no es novedoso, pues de hecho lleva implícita la explicación multicausal del proceso salud-enfermedad, y bajo esta óptica lo que hace es desagregar las llamadas redes causales para la identificación de los factores que pueden estar involucrados.

### CONCEPTOS

El **análisis de riesgo** constituye una técnica de análisis epidemiológico aplicada al estudio de las formas y causas de enfermar y morir de los grupos humanos.

\* Fragmento de un libro en preparación.

\*\* Coordinador de Enseñanza de 3o y 4o años. Depto. de Salud Pública. Facultad de Medicina, UNAM, 1998.

El término **riesgo** tiene diferentes acepciones, una de ellas es que constituye la probabilidad de que las personas sanas, pero expuestas a ciertos factores, adquieran o desarrollen una enfermedad dada. Tales **factores**, llamados **de riesgo**, son características que van acompañadas de un aumento en la probabilidad de que ocurra un proceso patológico, lo que significa que se encuentran asociadas estadísticamente con la ocurrencia de un daño, aunque dicha asociación pueda ser o no de tipo causal.<sup>1</sup> A este respecto, Jenicek y Cleroux<sup>2</sup> señalan la diferenciación que algunos autores hacen sobre este término, restringiendo su empleo a los factores que pueden ser modificables mediante algún tipo de intervención, e introducen la noción de **indicador o marcador de riesgo** para referirse a las características como la edad, el género y las características genéticas, que, si bien están relacionadas estadísticamente con una mayor frecuencia de una enfermedad particular, no son susceptibles de modificarse.

En este sentido, se habla de **población expuesta** en relación a las personas que están o han estado en contacto con un factor de riesgo, y que, al mismo tiempo, son susceptibles de desarrollar la enfermedad. En el terreno epidemiológico, a fin de que la descripción y análisis de un problema de salud se realice dentro de un contexto, además del número de casos o de eventos estudiados, debe tomarse en cuenta el tamaño y características del grupo de individuos en el que estos se presentaron. Dado que los eventos «enfermedad y muerte» pueden ser clasificados como variables de tipo cualitativo, al describir la información relativa a la morbilidad y mortalidad se construyen las medidas de resumen correspondientes, que requieren de la precisión del denominador que constituye precisamente, lo que se considera como «población» o como «población en riesgo», que indica que se trata de individuos susceptibles a la enfermedad o evento considerado en el numerador.

Por lo anterior, el riesgo también es referido como una medida de la ocurrencia de casos nuevos en una población, y se le conoce como **incidencia acumulada**.

La exposición a un factor de riesgo puede tener lugar en un punto en el tiempo, puede ser intermitente o puede ser continua por largos periodos, por ejemplo dentro del ambiente laboral. Cuando los daños a la salud se presentan en un breve lapso después de la exposición a un factor de riesgo, la identificación de éste puede ser relativamente sencilla, como en los casos de manifestaciones de intoxicación después de ingerir algún medicamento; sin embargo, tratándose de enfermedades crónico-degenerativas, la relación entre la exposición y el daño puede ser menos obvia.

De acuerdo con Fletcher,<sup>3</sup> dicha relación es difícil de establecer en las siguientes situaciones;

a) Cuando el periodo de latencia entre el momento de la exposición y la manifestación de la enfermedad es prolongado. Por ejemplo, en enfermedades ocupacionales cuando aparece el daño, la exposición inicial puede haber sido olvidada al haber ocurrido muchos años antes.

b) Cuando existe una exposición frecuente a los factores de riesgo. En este caso, sólo mediante observaciones cuidadosas que comparan la ocurrencia de la enfermedad entre grupos expuestos y grupos no expuestos puede llegar a evidenciarse la relación. Al ser común la exposición no se piensa en ella como un posible factor de riesgo.

En el caso contrario, es decir, cuando la frecuencia de la exposición es rara, existen dificultades para estudiar la relación, pero se requiere la sospecha inicial de su participación y la identificación de grupos altamente expuestos, por ejemplo, en un medio ocupacional.

c) Cuando la incidencia de la enfermedad es baja, dado que el número reducido de casos que se presenta dificulta la realización de algunos tipos de estudios.

d) Cuando la asociación estadística entre el factor estudiado y la enfermedad es débil, es necesario estudiar un gran número de casos para concluir que existe una mayor probabilidad de ocurrencia del evento. La dificultad subsiste aún si el factor de riesgo y la enfermedad son frecuentes, pues se tiene la duda acerca de si la asociación observada es producto del azar o de algún tipo de sesgo.

e) Cuando se trata de enfermedades relativamente frecuentes y ya se conocen algunos de los factores de riesgo que participan puede ser difícil distinguir uno nuevo.

f) Cuando un factor, como ocurre frecuentemente, puede conducir a diversos daños a la salud, o cuando un daño puede ser originado por diversos factores.

Cabe mencionar también que un proceso morboso puede, a su vez, ser un factor de riesgo para otras patologías. Por ejemplo, la hipertensión arterial, que en sí misma constituye una enfermedad, es uno de los antecedentes más importantes que pueden conducir al infarto al miocardio y a la enfermedad cerebrovascular. Por lo anterior, resulta importante incorporar el concepto de **factor pronóstico**, entendido como aquella condición que está presente en personas ya enfermas y que está asociada con el desenlace que tiene el daño. Esto implica evidentemente que los factores que influyen en el origen de una patología pueden no ser los mismos que condicionan la evolución y resultado que esta tenga.

#### APLICACIONES

La información que se obtiene al medir e interpretar los diferentes indicadores acerca del riesgo es útil para varios propósitos.<sup>3</sup>

- a) Para predecir la incidencia de una enfermedad.
- b) Para el diagnóstico.
- c) Para establecer relaciones causales.
- d) Para la prevención.
- e) Para la planeación de servicios de salud.

El riesgo como medida de incidencia expresa la probabilidad de que ocurra una enfermedad en una población, en un periodo especificado. Lo adecuado de tal predicción, depende de qué tan parecida es la población en la que se estimó el riesgo, con respecto a la población sobre la cual se hará la inferencia.

La presencia de un factor de riesgo con una asociación altamente específica incrementa la probabilidad de identificar una enfermedad, lo cual puede ser utilizado en el proceso del diagnóstico clínico. La probabilidad de identificar personas enfermas es mayor al examinar grupos de alto riesgo, es decir, personas particularmente expuestas a uno o varios factores de riesgo, por ejemplo, el antecedente ocupacional de exposición a fibras de asbesto constituye un elemento importante en el diagnóstico de un mesotelioma. Por otro lado, la ausencia de un factor de riesgo ayuda en el diagnóstico diferencial, al excluir posibilidades fuertemente asociadas a dicho factor. Por ejemplo, ante la evidencia de una neoplasia a nivel hepático, el antecedente negativo de hepatitis puede contribuir a sospechar que se trata de una localización secundaria de un tumor originado en otro sitio.

Ya se mencionó que un factor de riesgo no necesariamente es causa de enfermedad, pues su asociación con ésta, puede ser indirecta por la influencia de un tercer factor, sin embargo la fuerza de la asociación entre la exposición y la ocurrencia del efecto, la consistencia en la identificación de dicha asociación por distintos autores o al realizar estudios con diferentes metodologías, la existencia de un mecanismo biológicamente posible capaz de explicar cómo se produce el daño, y la secuencia en el tiempo entre la exposición y la aparición del efecto, entre otros elementos, orientan acerca del papel causal de un factor sospechoso.

Cabe resaltar la importancia de este enfoque para la prevención de daños a la salud, así como para la modificación de una evolución desfavorable de los mismos. Tiene, así, un carácter eminentemente pragmático, pues sin importar el modelo conceptual de causalidad del que se parta, al intervenir sobre un factor de riesgo se estaría interrumpiendo la cadena de acontecimientos que conduce a la generación de un daño, llámese, por ejemplo, red de causalidad o conformación de una causa suficiente.

La intervención sobre un factor de riesgo debe estar orientada, entre otros aspectos, por los indicadores que expresan la fuerza de asociación y el impacto potencial que tienen con el evento estudiado, esto significa que

las acciones prácticas deben dirigirse a aquellos factores fuertemente asociados con la ocurrencia de la enfermedad, y, por otro lado, altamente prevalentes en la población, ya que, al controlarse, darían lugar a una reducción importante en la incidencia.

Según la teoría de la multicausalidad, un factor, al participar en la intrincada red de acontecimientos que conducen a la enfermedad, tiene un cierto impacto en cuanto al evento final. El hecho de actuar sobre dicho factor intentaría reducir ese impacto. Si un factor es también causa de la enfermedad, al ser eliminado ésta puede prevenirse, independientemente de que se conozca o no el mecanismo de acción por el que actúa.<sup>4</sup> Por ejemplo, en el origen de la fiebre reumática se identifica una respuesta inmunológica anormal en un individuo susceptible desencadenada por el estreptococo beta hemolítico. Las medidas de prevención en este caso no se dirigen hacia la modificación de la respuesta inmune como tal, sino a la erradicación de la bacteria con lo cual se interrumpe el proceso fisiopatológico.

Por otra parte, en el modelo desarrollado por Rothman,<sup>5</sup> los factores de riesgo, como componentes de una causa suficiente, van articulándose durante un periodo, llamado de inducción, hasta integrarla, con lo cual se daría inicio propiamente a la generación del daño, que tardaría en manifestarse en tanto tienen lugar las alteraciones correspondientes, lo cual se refleja en la duración del periodo de latencia. La conformación de una causa suficiente se vería interrumpida si se eliminara uno o varios de sus componentes, con lo cual la producción de la enfermedad a través del mecanismo de acción de dicha causa, dejaría de operar, quedando aún la posibilidad de que el daño tuviera su origen en la participación de otras causas suficientes, a menos que se hubiera eliminado un componente común a todas, considerado como causa necesaria.

El enfoque de riesgo se contrapone a los principios de equidad (como igualdad) ya que tiene un carácter diferencial en cuanto a la orientación de las acciones hacia grupos de alto riesgo, a fin de optimizar los recursos disponibles. Por ejemplo, un programa de detección de pacientes sospechosos de tener diabetes mellitus no se lleva a cabo indiscriminadamente en toda la población, sino que se orienta a individuos de un rango de edad, que reúnen adicionalmente características tales como obesidad y antecedentes familiares de la enfermedad.

#### ALGUNOS ASPECTOS CUANTITATIVOS DEL ANÁLISIS DE RIESGO

Uno de los aportes del enfoque de riesgo ha sido precisamente la posibilidad de medir distintos aspectos de la

forma en que un factor tiene que ver con un daño específico. El modelo de la red de multicausalidad asigna prácticamente el mismo peso o importancia a cada uno de los elementos que incorpora en el esquema o diagrama construido para cada enfermedad, de tal manera que dicha importancia queda al nivel de la cercanía de una condición dada con el efecto, considerándola como causa directa o indirecta. Esta calificación, a su vez depende del estado del conocimiento existente.

El riesgo, entendido como incidencia acumulada, se refiere a una proporción de individuos no afectados quienes, en promedio, contraerán la enfermedad en estudio en un periodo especificado.

En esta sección se hará referencia a dos tipos de medidas utilizadas en el análisis de riesgo, las de asociación y las de impacto, que se utilizan con fines de establecer relaciones causales y de proponer alternativas para la prevención y/o control de problemas colectivos de salud, respectivamente. Para ello, se revisará primeramente el abordaje realizado en estudios de cohorte, y posteriormente el que se lleva a cabo en estudios de casos y controles.

#### Medidas de asociación:

Las medidas de asociación son aquellos indicadores epidemiológicos que valoran la fuerza o intensidad de la relación estadística entre un factor en estudio y una enfermedad.<sup>5,6</sup>

Entre estas medidas se encuentra el llamado **riesgo relativo**, conocido también como razón de riesgos (razón de incidencias acumuladas).

La estimación directa de este valor sólo se logra a partir de los resultados de un estudio de seguimiento, en el que es posible conocer la incidencia de la enfermedad tanto en el grupo expuesto al factor sospechoso, como en un grupo no expuesto, considerando que puede construirse una tabla como la siguiente:

| Expuestos | Enfermos | Sanos | Total |
|-----------|----------|-------|-------|
| Sí        | a        | b     | $N_1$ |
| No        | c        | d     | $N_0$ |
| Total     | $M_1$    | $M_0$ | T     |

El riesgo relativo (RR) es igual al cociente de ambas incidencias, es decir:

$$RR = \frac{\text{Incidencia en el grupo expuesto}}{\text{Incidencia en el grupo no expuesto}} = \frac{a/N_1}{c/N_0}$$

De esta manera, el riesgo relativo es una razón que representa cuantas veces más (o menos) ocurre probablemente la enfermedad en el grupo expuesto al factor, al ser comparado con un grupo no expuesto.

En cuanto a la interpretación del resultado es importante considerar lo siguiente.

Si se conoce que el resultado de haber dividido dos cantidades es 1, automáticamente se identifica que aquellas eran iguales entre sí.

Tratándose del riesgo relativo, un valor igual a 1 traduce que la incidencia (o la mortalidad) en el grupo expuesto al factor estudiado fue igual a la incidencia en el grupo no expuesto. Si esto es así, da lo mismo tener o no tener la característica, puesto que no tiene efecto sobre la incidencia.

Por el contrario, si el valor del riesgo relativo difiere de la unidad, refleja que el factor en estudio se encuentra asociado con el riesgo de enfermar:

– Positivamente si es mayor que 1; o negativamente si es menor de 1.

A medida que el resultado se aleja más de la unidad, la asociación entre el factor en estudio y la enfermedad es más fuerte, por ello se señaló antes que mide la fuerza de la asociación.

Si es mayor que 1, la probabilidad de enfermar es mayor entre los individuos expuestos que entre los no expuestos.

Un valor de 2 indica que la incidencia en el grupo expuesto a un factor fue dos veces mayor que la incidencia en el grupo no expuesto. Si el resultado es 5 indica que la incidencia fue 5 veces mayor entre los expuestos. Un riesgo relativo igual a 20 indica que la incidencia en el grupo expuesto fue 20 veces mayor que la incidencia en el grupo no expuesto.

Cabe destacar que otra forma que se ha utilizado en la interpretación del resultado es partir de que, por ejemplo, un riesgo dos veces mayor significa que la incidencia es 100% más alta en el grupo expuesto, por lo que, para referirse a los decimales, se establece la proporción correspondiente, es decir, 0.5 equivale a un 50%; 0.7 a un 70% mayor, etc. De esta manera, entonces, un riesgo relativo igual a 2.5 hablaría de que la incidencia en el grupo expuesto fue dos veces y media mayor que en el grupo no expuesto, o bien de que la incidencia en el primer grupo fue 150% mayor que en el segundo.

Es importante hacer notar que el rango de valores que puede tomar el riesgo relativo cuando es mayor que la unidad, teóricamente pudiera alcanzar más infinito, mientras que si es menor, sólo varía justamente entre cero y uno, por lo que en la interpretación se expresan los decimales en sentido inverso al arriba señalado. Es decir, un resultado de 0.5 indica que la incidencia en el grupo expuesto es 50% menor que en el grupo no expuesto. Un valor menor que 1, sugiere, entonces, que la exposición al factor protege contra la enfermedad.

No existen cifras «mágicas» que indiquen la existencia de asociación, sin embargo, como se señaló anterior-

mente si ésta existe se verá reflejada en el valor del riesgo relativo.

No es la intención de este trabajo presentar todos los detalles del análisis cuantitativo pero, sí es conveniente apuntar que en la interpretación de un resultado se toman en cuenta, entre otros, los siguientes elementos:

- **La validez del estudio**

Es fundamental la adecuada comparabilidad de los grupos estudiados y asegurar razonablemente que se ha medido lo que realmente se quería medir, pues es un hecho que la presencia de sesgos de selección, de observación y/o de confusión puede conducir a sugerir: a) que un factor en estudio está relacionado con la enfermedad, siendo falso (error tipo I); b) que no existe tal relación, cuando efectivamente la hay (error tipo II). El primer caso daría lugar a proponer un programa de intervención inútil, mientras que el segundo conduciría a dejar de realizar alguna acción preventiva.

- **La realización de pruebas de significancia estadística**

Un aspecto interesante del análisis es el que se puede conocer justamente la probabilidad de cometer un error de tipo I, es decir, de rechazar una hipótesis nula verdadera, que para el caso que nos ocupa implica afirmar que existe una asociación estadísticamente significativa entre el factor y la enfermedad, pero en realidad clínica y epidemiológicamente no hay tal relación. Debe recordarse que un valor de  $p < 0.05$  expresa que la probabilidad de que los hechos observados sean debidos al azar es menor de 5%. La hipótesis nula sujeta a prueba es que el valor del riesgo relativo es igual a 1.

- **La estimación de intervalos de confianza**

A fin de dar mayor consistencia al valor del riesgo relativo obtenido suele calcularse un rango de cifras en el cual se estima encontrar el parámetro correspondiente en la población, con un determinado porcentaje de confianza (generalmente de 95%). Un intervalo muy amplio sugiere poca precisión en la estimación, probablemente derivada de un tamaño muestral insuficiente. Por otra parte, el hecho de que el intervalo calculado incluya al 1, por ejemplo, de 0.7 a 3, representa una situación que expresa que el factor analizado puede ser considerado como de riesgo, pero que también puede ser un factor protector, de tal manera que, para fines prácticos, un rango con estas características puede ser interpretado como «neutro», es decir, que el factor en cuestión no está asociado con la enfermedad, o que, se requiere de nuevos estudios para evaluar su participación.

En la forma desarrollada por Mietinen,<sup>6</sup> el intervalo de confianza para el riesgo relativo se obtiene de la siguiente manera:

$$RR^{(1 \pm Z/X)}$$

donde: Z, como coeficiente de confiabilidad, asume generalmente el valor de 1.96, para un nivel de 95%, y de 2.58 para un nivel de 99%.

X es el valor calculado de la correspondiente prueba estadística.

$$X = \frac{a - N_1 M_1 / T}{\sqrt{\frac{M_1 M_0 N_1 N_0}{T^3}}}$$

Nótese entonces que este resultado sirve de base para el análisis conjunto de la significancia, ya que su valor es el que da lugar al rechazo o no de la hipótesis nula, tomando como criterio los valores críticos arriba enunciados.

- **Otros criterios de causalidad**

Es conveniente mencionar que a pesar de que ninguno de los nueve aspectos sugeridos por Hill<sup>a</sup> para distinguir entre una asociación causal y una no causal proporciona una evidencia indiscutible sobre la relación causa-efecto; y ninguno constituye una condición *sine qua non*, lo cierto es que constituyen puntos importantes a considerar en el análisis. De hecho la evidencia clínica y/o epidemiológica debe valorarse cuidadosamente, y en forma conjunta con el análisis estadístico.

Desde esta perspectiva, el diseño de los diferentes tipos de estudios epidemiológicos contribuye, en mayor o menor medida, por las características propias de cada uno, a dar solidez a la hipótesis que involucra a un factor como sospechoso.

Al respecto, los estudios transversales fundamentalmente contribuyen a generar hipótesis en función de las asociaciones observadas simultáneamente en el tiempo entre diferentes características y un efecto; a su vez, los estudios de casos y controles permiten avanzar en la exploración del papel que juegan varios factores sospechosos relacionados con una enfermedad, con la limitante de que no es fácil establecer que la exposición precedió al efecto; en los estudios de seguimiento, por la propia na-

<sup>a</sup> Fuerza de asociación, gradiente biológico, temporalidad, consistencia, verosimilitud de la hipótesis, analogía, coherencia, evidencia experimental y especificidad.<sup>7</sup>

turalidad del diseño, es posible conocer la relación de temporalidad entre exposición y efecto, y pueden realizarse estimaciones directas de la incidencia, y, por tanto, del riesgo. Así, estos últimos constituyen la mejor opción entre los estudios observacionales en la búsqueda de asociaciones causales, pero rara vez son los que se realizan de inicio, debido, entre otros factores, a su costo y duración, por lo que se plantea su ejecución una vez que las evidencias proporcionadas por los otros tipos de estudios son suficientes para justificarlos.

### Apéndice I

Análisis de riesgos: medición de la fuerza de asociación

Estudios de cohorte

Tabla general

| Expuestos | Enfermos | Sanos | Total |
|-----------|----------|-------|-------|
| Sí        | a        | b     | $N_1$ |
| No        | c        | d     | $N_0$ |
| Total     | $M_1$    | $M_0$ | T     |

Estimación puntual

$$RR = \frac{a/N_1}{c/N_0}$$

Estimación de intervalo

- $RR^{(1 \pm z/x)}$
- $\text{Antilog} \{ \ln(RR) \pm Z \text{ DE} [\ln(RR)] \}$

$$\text{Donde: DE} [\ln(RR)] = \sqrt{\frac{b}{aN_1} + \frac{d}{cN_0}}$$

Prueba de significancia

$$X = \frac{a - N_1 M_1 / T}{\sqrt{\frac{M_1 M_0 N_1 N_0}{T_3}}}$$

A continuación se ejemplificará el cálculo e interpretación del riesgo relativo, a partir de datos derivados del estudio realizado por Nelson y Ellenberg<sup>8</sup> para evaluar las puntuaciones Apgar en la predicción de daño neurológico crónico.

Incidencia de parálisis cerebral en una cohorte de niños según puntuación Apgar al minuto de vida.

| Apgar | Parálisis cerebral | Sanos | Total |
|-------|--------------------|-------|-------|
| 0-3   | 52                 | 2712  | 2764  |
| 4-6   | 32                 | 6720  | 6752  |
| 7-10  | 92                 | 39392 | 39484 |

#### Incidencia acumulada:

Para fines del ejemplo se considerará como grupo no expuesto al de niños, con una puntuación Apgar de 7 a 10.

Nótese que existen dos niveles de exposición, la puntuación Apgar de 0 a 3 y la de 4 a 6.

Para el primer nivel de exposición:

| Apgar | Parálisis cerebral | Sanos | Total |
|-------|--------------------|-------|-------|
| 0-3   | 52                 | 2712  | 2764  |
| 7-10  | 92                 | 39392 | 39484 |
| Total | 144                | 42104 | 42248 |

Por lo anterior, la incidencia de parálisis cerebral para cada uno de los tres grupos es la siguiente:

$$\begin{aligned} \text{Incidencia Apgar 0-3} &= 52/2764 = 0.0188 \\ \text{Incidencia Apgar 4-6} &= 32/6752 = 0.0047 \\ \text{Incidencia Apgar 7-10} &= 92/39484 = 0.0023 \end{aligned}$$

#### Estimación puntual del riesgo relativo (RR):

Por definición, el riesgo relativo para el grupo no expuesto, es igual a 1.

Considerando los dos niveles de exposición antes identificados, el riesgo relativo para cada uno de ellos es el siguiente:

$$RR \text{ Apgar } 0-3 = \frac{0.0188}{0.0023} = 8.07$$

Interpretación: La incidencia o riesgo de presentar parálisis cerebral en los niños que al minuto de vida tuvieron una puntuación Apgar de 0-3, es ocho veces mayor con respecto a los que tuvieron una puntuación de 7 a 10.

$$RR \text{ Apgar } 4-6 = \frac{0.0047}{0.0023} = 2.0$$

Interpretación: La incidencia o riesgo de presentar parálisis cerebral en los niños que al minuto de vida tuvieron una puntuación Apgar de 4 a 6, es dos veces mayor con respecto a los que tuvieron una puntuación de 7 a 10.

Parece ser, pues, que, a puntuaciones más bajas, el riesgo es mayor.

**Estimación de intervalo para el riesgo relativo:**

La construcción de un intervalo de confianza implica el cálculo de un rango de valores, entre los cuales, con una probabilidad definida, se encuentra el estimador, en este caso, el RR.

$$RR^{(1 \pm Z/X)}$$

Donde:

Z es el coeficiente de confiabilidad, que para un nivel de 95%, es igual a 1.96.

X es el valor calculado de la prueba:

Para el ejemplo que se está analizando, tenemos:

$$X = \frac{52 - (144 \times 2764) / 42248}{\sqrt{\frac{(2764)(39484)(144)(42104)}{42248^3}}} = \frac{42.57}{\sqrt{8.77}} = \frac{42.57}{\sqrt{2.96}} = 4.37$$

Por tanto, :

$$8.07^{(1 \pm (1.96/4.37))}$$

$$8.07^{(1 - 0.1363)} = 6.07$$

$$8.07^{(1 + 0.1363)} = 10.72$$

**Interpretación:**

Con un 95% de confianza puede decirse que el riesgo de presentar parálisis cerebral entre los niños que al minuto de nacer tuvieron una puntuación Apgar de 0 a 3, fue de 6 a casi 11 veces mayor que para los niños con puntuación de 7 a 10.

El análisis del riesgo relativo permite identificar la fuerza de la asociación entre la exposición y el efecto, lo cual junto con el diferente valor obtenido en función del grado, intensidad o nivel de exposición, refleja la existencia de un gradiente biológico o relación de tipo dosis-respuesta, que expresa que a mayor exposición (puntuación Apgar más baja), la probabilidad de desarrollar el efecto (parálisis cerebral) es mayor.

Otra medida de asociación frecuentemente utilizada es la **razón de momios** o riesgo relativo aproximado, también llamado razón de productos cruzados, razón de suertes, razón de disparidades, u odds ratio.<sup>5,9</sup>

En los **estudios de casos y controles** en términos generales no es posible estimar correctamente la incidencia de una enfermedad, por lo que el cálculo del riesgo relativo sólo puede realizarse en forma aproximada.

Existen tres condiciones para que esta medida, simbolizada por la letra psi, estime adecuadamente al riesgo relativo:

1. Que la enfermedad en estudio sea de baja frecuencia.
2. Que el grupo testigo o control sea representativo de la población general en cuanto a la frecuencia de exposición al factor.

3. Que los casos sean representativos de todos los casos que se presentan en la población.

En un estudio de casos y controles se elabora una tabla general de análisis como la siguiente:

| Expuestos | Casos | Controles |
|-----------|-------|-----------|
| Sí        | a     | b         |
| No        | c     | d         |

La fórmula para la obtención del valor de esta medida es:

$$\text{Riesgo relativo aproximado} = \frac{ad}{bc}$$

La fórmula indica que se multiplica el número de individuos con la enfermedad que estuvieron expuestos al factor, por el número de individuos que se toman como controles y que no estuvieron expuestos a aquel; y el producto resultante se divide entre el número de controles que estuvieron expuestos, multiplicado por el número de enfermos que no estuvieron expuestos.

Un valor de 1 nuevamente expresa que no hay relación entre la exposición y la enfermedad.

Al igual que en el cálculo del riesgo relativo, si la exposición en estudio realmente es un factor de riesgo, y en lugar de estudiarla como variable dicotómica (expuestos/no expuestos), es posible hacerlo en varios niveles de exposición, (como por ejemplo al construir categorías de fumadores de acuerdo al número de cigarrillos fumados al día), al obtener los valores de la razón de momios (o riesgos relativos) para cada uno de esos niveles es posible apreciar un gradiente de tipo dosis-respuesta (*ver Cuadro*).

De esta manera se valora el gradiente biológico referido por Hill<sup>7</sup> como otro de los criterios para el análisis de relaciones de causalidad.

**Razón de momios para cáncer pulmonar entre fumadores y no fumadores según nivel de exposición.**

| Promedio diario de cigarrillos fumados | Casos de cáncer | Controles | Razón momios |
|--|-----------------|-----------|--------------|
| 0                                      | 7               | 61        | 1.0          |
| 1-4                                    | 55              | 129       | 3.7          |
| 5-14                                   | 489             | 570       | 7.5          |
| 15-24                                  | 475             | 431       | 9.6          |
| 25-49                                  | 293             | 154       | 16.6         |
| 50 y más                               | 38              | 12        | 27.6         |

Como puede apreciarse, a medida que se incrementa el nivel o cantidad de exposición, aumenta la fuerza de asociación con respecto a la ocurrencia del daño, (cáncer pulmonar).

De acuerdo con los resultados, pudiera decirse que el riesgo de cáncer pulmonar entre las personas que fumaban 50 cigarrillos o más al día fue casi 28 veces mayor que para los no fumadores.

Análisis de la tabla:

Exposición casos controles

|     |         |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
|-----|---------|------------|---|-----|-----|---|----|--|------------------------|-------|
| RM  | (1-4)   | 0-4<br>0   | <table border="1"><tr><td>55</td><td>129</td></tr><tr><td>7</td><td>61</td></tr></table>  | 55  | 129 | 7 | 61 | $\frac{55 \times 61}{129 \times 7} =$  | $\frac{3355}{903} =$   | 3.7   |
| 55  | 129     |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| 7   | 61      |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| RM  | (5-14)  | 5-14<br>0  | <table border="1"><tr><td>489</td><td>570</td></tr><tr><td>7</td><td>61</td></tr></table> | 489 | 570 | 7 | 61 | $\frac{489 \times 61}{570 \times 7} =$ | $\frac{29829}{3990} =$ | 7.5   |
| 489 | 570     |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| 7   | 61      |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| RM  | (15-24) | 15-24<br>0 | <table border="1"><tr><td>475</td><td>431</td></tr><tr><td>7</td><td>61</td></tr></table> | 475 | 431 | 7 | 61 | $\frac{475 \times 61}{431 \times 7} =$ | $\frac{28975}{3017} =$ | 9.6   |
| 475 | 431     |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| 7   | 61      |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| RM  | (25-49) | 25-49<br>0 | <table border="1"><tr><td>293</td><td>154</td></tr><tr><td>7</td><td>61</td></tr></table> | 293 | 154 | 7 | 61 | $\frac{293 \times 61}{154 \times 7} =$ | $\frac{17873}{1078} =$ | 16.58 |
| 293 | 154     |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| 7   | 61      |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| RM  | (50 +)  | 50 +<br>0  | <table border="1"><tr><td>38</td><td>12</td></tr><tr><td>7</td><td>61</td></tr></table>   | 38  | 12  | 7 | 61 | $\frac{38 \times 61}{12 \times 7} =$   | $\frac{2318}{84} =$    | 27.6  |
| 38  | 12      |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |
| 7   | 61      |            |   |     |     |   |    |  |                        |       |

Nótese que el valor de la razón de momios para cada nivel de exposición se obtiene comparando cada uno de ellos contra la condición basal de no exposición, lo que significa construir tantas tablas de 2 x 2, como niveles existentes de exposición al factor estudiado.

### Apéndice II

Estudios de casos y controles

Tabla general

| Expuestos | Casos          | Controles      | Total          |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| Sí        | a              | b              | N <sub>1</sub> |
| No        | c              | d              | N <sub>0</sub> |
| Total     | M <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> | T              |

Estimación puntual

$$RM = \frac{ad}{bc}$$

Estimación de intervalo

$$RM^{(1 \pm Z/X)} \text{ Antilog } \{ \text{Ln } (R^M) \pm Z \text{ DE } [ \text{Ln } (R^M) ] \}$$

$$\text{Donde: DE } [ \text{Ln } \{ RM \} ] = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Prueba de significancia

$$X = \frac{a - N_1 M_1 / T}{\sqrt{\frac{M_1 M_0 N_1 N_0}{T^3}}}$$

(Continuará en el próximo número)