

## Bioestadística: conceptos básicos

La estadística juega un papel fundamental en la investigación y en la práctica de las disciplinas biomédicas. La bioestadística proporciona algunas de las herramientas básicas para la descripción y cuantificación de los procesos de enfermedad y de salud, que incluyen la evaluación de hipótesis etiológicas, el estudio de pruebas diagnósticas, la determinación de la eficacia de las intervenciones clínicas y terapéuticas, la realización de predicciones pronósticas y el estudio de la historia natural de las enfermedades.<sup>1</sup>

La estadística permite analizar situaciones en las que los componentes aleatorios contribuyen de forma importante a la variabilidad de los datos obtenidos. En medicina los componentes aleatorios se deben al desconocimiento o a la imposibilidad de medir algunos de los determinantes de los estados de salud y enfermedad, a los errores de los aparatos de medida y a la variabilidad en las respuestas de pacientes similares sometidos al mismo tratamiento, al tiempo que proporciona algunas de las herramientas para desenmascarar los factores que determinan esa variabilidad.<sup>1</sup>

### Bioestadística: diseño, recogida de datos, análisis e interpretación

Aunque en bioestadística se suele hacer especial énfasis en el análisis de los datos, éste es tan sólo un aspecto del abordaje estadístico de los problemas en biomedicina. Aun sin llegar a la afirmación radical de Colton en el sentido de que el análisis estadístico es la parte menos importante de un estudio, cabe resaltar que dicho análisis debe estar supeditado al diseño del estudio y que las técnicas analíticas no pueden compensar las deficiencias en el diseño o en el proceso de recogida de la información.

Tradicionalmente, la bioestadística se ha ocupado del diseño de los estudios experimentales (ensayos clínicos), en los que interviene la asignación aleatoria de la intervención que va a recibir cada paciente,<sup>2</sup> mientras que la epidemiología se ha ocupado de los estudios observacionales, en los que la exposición que recibe cada sujeto en estudio no se manipula, sino que sencillamente se registra.<sup>3</sup>

Tanto la bioestadística como la epidemiología estudian aspectos importantes del diseño y elaboración de los estudios clínicos. La definición de las variables, el establecimiento de criterios de inclusión y exclusión, el enmascaramiento de las intervenciones y de las determinaciones del estudio, la cuantificación de los errores de medida, el tratamiento de los datos ausentes y pérdidas en el seguimiento, el estudio de un número suficiente de pacientes, la planificación de análisis intermedios y el uso de técnicas estadísticas acordes al diseño son factores cruciales para asegurar la validez y precisión de los resultados.<sup>2,3</sup>

La recogida y depuración de datos también debe planificarse de forma cuidadosa. La mayor parte de estudios recogen gran cantidad de variables en un número elevado de personas. Para minimizar la posibilidad de cometer errores en el proceso de recogida de datos y facilitar su procesamiento posterior, es imprescindible diseñar cuidadosamente los cuestionarios y hojas de codificación, definir de forma clara y precisa las variables, recoger sólo la información estrictamente relevante para cumplir los objetivos del estudio, así como entrenar a los encuestadores y enmascararles respecto al tratamiento recibido por los pacientes cuando sea pertinente. Antes de iniciar el trabajo de campo formal, a menudo conviene realizar estudios de reproducibilidad y fiabilidad de los métodos e instrumentos de

medida, así como pequeños estudios piloto para poner a punto el proceso de recogida de datos.

Finalmente, la depuración de la base de datos es un paso imprescindible en cualquier estudio clínico. La depuración debe realizarse mediante la introducción de filtros y límites lógicos en el proceso de introducción de datos en el ordenador, mediante un proceso de edición analítica y gráfica para detectar valores extremos (*outliers*) o inconsistentes. Los valores extremos, sin embargo, sólo deben ser omitidos del análisis si existe una razón fundada para sospechar que se ha cometido un error en el proceso de recogida o codificación.<sup>1,2</sup>

## Estadística descriptiva

El análisis inicial de cualquier base de datos consiste en la obtención de medidas estadísticas simples que permitan resumir y describir las variables en estudio. Los análisis descriptivos tienen un doble objetivo. Por un lado, son el último control de calidad de los datos, ya que permiten reconocer valores extremos, datos fuera de intervalo o patrones de datos ausentes que han podido pasar desapercibidos en el proceso de depuración. Por otro lado, los análisis descriptivos nos familiarizan con la base de datos y permiten una evaluación inicial de las relaciones existentes entre las variables. Entre las principales medidas descriptivas destacan:

**1. Medidas de tendencia central.** Resumen mediante un único valor la “posición” de la muestra, es decir,

su valor medio. Definen la zona central o intermedia de los datos. Las medidas de tendencia central más usadas son la media aritmética y la mediana (el valor que deja por encima un 50% de los datos y por debajo el otro 50%).

**2. Medidas de dispersión.** Indica el grado de agrupamiento o concentración de los datos alrededor de las medidas de tendencia central, siendo la varianza la más importante. Cuanto mayor es ésta, más dispersos están los valores de la variable estudiada. La desviación estándar es la raíz cuadrada positiva de la varianza. Posee la ventaja sobre la varianza de medirse en las mismas unidades que la variable original, por lo que se emplea habitualmente para resumir y presentar los datos de dispersión.

**3. Medidas de posición (percentiles y otros cuantiles).** Los cuantiles indican la posición relativa de un valor en una muestra. Así por ejemplo, el percentil 10 es el valor que deja por debajo el 10% de los datos, y que a su vez es inferior al 90% restante. El percentil 20 coincide con el primer cuartil, el percentil 25 con el primer cuartil, y el percentil 50 con la mediana.

El cálculo de medidas estadísticas descriptivas debe completarse con la realización de gráficos de las variables en estudio, tales como histogramas, diagramas de barras y nubes de puntos.<sup>1</sup> De hecho, la posibilidad de realizar gráficos de forma sencilla y rápida es uno de los principales criterios a seguir en la elección de un paquete estadístico.

**Tabla 1. Análisis estadístico básico de un ensayo clínico: papel del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares**

**Objetivo:** Estudiar el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la incidencia de infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular y del beta caroteno sobre la incidencia de cáncer. El presente ejemplo se limita a los resultados del componente cardiovascular (eficacia del ácido acetilsalicílico).

**Sujetos del estudio:** En el *Physicians' Health Study* (*N Engl J Med* 1989;321:129-35), 22.071 médicos norteamericanos de sexo masculino fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro tratamientos siguientes: ácido acetilsalicílico (325 mg en días alternos) y beta caroteno (50 mg en días alternos), ácido acetilsalicílico y placebo, beta caroteno y placebo o ambos placebos (diseño factorial 2x2). Aproximadamente la mitad recibieron ácido acetilsalicílico y la otra mitad placebo de ácido acetilsalicílico. Se realizó un seguimiento de cinco años.

**Hipótesis nula:** Dosis bajas de ácido acetilsalicílico no reducen la incidencia de infarto de miocardio ni de mortalidad cardiovascular.

**Resultados:** Se obtuvieron los siguientes estimadores del riesgo relativo (RR) del uso del ácido acetilsalicílico (incidencia en el grupo asignado a ácido acetilsalicílico/incidencia en el grupo asignado a placebo)

	Estimación puntual	Intervalo de confianza del 95%	valor P
Incidencia de infarto	0,56	0,45 - 0,70	<0,00001
Mortalidad cardiovascular	0,96	0,60 - 1,54	0,87

**Interpretación:** El ácido acetilsalicílico reduce en un 44% la incidencia de infarto de miocardio, con un intervalo de confianza del 30% al 55%. Esta reducción es clínicamente importante y estadísticamente muy significativa. Rechazamos, por tanto, la hipótesis nula (es decir, RR=1) que implica falta de eficacia del ácido acetilsalicílico en esta variable de valoración. No se ha podido demostrar, sin embargo, que el ácido acetilsalicílico reduce la mortalidad cardiovascular por todas las causas. La reducción del 4% en la mortalidad cardiovascular no es clínicamente relevante ni estadísticamente significativa, aunque la baja potencia del estudio (14,9% para detectar una reducción del 20% de la mortalidad cardiovascular con ácido acetilsalicílico) hace que los resultados para esta variable de valoración no sean muy precisos.

El uso del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de la cardiopatía isquémica en la población general es, todavía, objeto de controversia.

**Tabla 2. Elección de la prueba estadística más apropiada**

Datos	Tipo de prueba			
	Paramétrica		No paramétrica	
	Independientes	Dependientes	Independientes	Dependientes
<b>Continuos:</b>				
Dos muestras	t de Student	t de Student	U de Mann-Whitney	Test de Wilcoxon
Multivariado	RLM <sup>a</sup> , ANOVA, ANCOVA	Kruskal-Wallis		
<b>Discretos:</b>				
Dos muestras	<sup>2</sup> de Pearson <sup>2</sup> de M-H <sup>b</sup>	Test de McNemar <sup>2</sup> de M-H <sup>b</sup>	Test de Fisher	
Multivariado	Regresión logística Análisis estratificado	Regresión logística condicional		
<b>De supervivencia:</b>				
Dos muestras			Kaplan-Meier Test de log-rank	
Multivariado	Regresión de Cox <sup>c</sup>			

<sup>a</sup> Regresión lineal múltiple.  
<sup>b</sup> <sup>2</sup> de Mantel y Haenszel.  
<sup>c</sup> Semiparamétrico para análisis de supervivencia.

Como resultado final, la estadística descriptiva proporciona medidas y gráficos que resumen los datos en estudio. Aun con todo, éste es sólo un primer paso para extraer de los datos información extrapolable a una población de interés, a futuros pacientes, o información sobre una relación causal o etiológica.

## Estadística inferencial

La **estadística inferencial** permite por un lado, utilizar los resultados de una muestra para estimar determinados parámetros de interés de la población, y por otro, resumir la evidencia que proporciona una muestra acerca de una determinada relación causal o de la eficacia de una intervención. La inferencia se realiza mediante tres mecanismos:

- 1. Estimación puntual.** Un valor de la muestra se considera como la mejor estimación de un parámetro poblacional o de una medida de efecto. Por ejemplo, si se ha realizado un muestreo aleatorio simple, la media muestral se emplea para estimar la media poblacional.
- 2. Estimación por intervalo.** A partir de la muestra se obtiene un intervalo estimado de valores plausibles del parámetro de la población. Este intervalo de valores se denomina *intervalo de confianza* y tiene asociado un nivel de probabilidad. Así, el intervalo de confianza al 95% para la media de una población obtenido a partir de una muestra indica que, si se repitiera ese mismo muestreo en un número elevado de ocasiones y se calculara en cada ocasión un intervalo de confianza, la media real de la población estaría contenida en el 95% de esos intervalos.
- 3. Contraste de hipótesis.** El contraste de hipótesis determina el grado de compatibilidad de los datos con un parámetro de la población especificado en la *hipótesis nula* (ausencia de efecto). Si los resultados son compatibles con la hipótesis nula, ésta se acepta. Si la

probabilidad de los resultados obtenidos bajo la hipótesis nula es baja, la hipótesis nula se rechaza en favor de la *hipótesis alternativa*. A la probabilidad de los resultados bajo la hipótesis nula se la denomina nivel de significación, o más comúnmente, *valor p*. Si la hipótesis nula es correcta y el contraste de hipótesis la rechaza, se incurre en un *error de tipo I*, cuya probabilidad se denomina  $\alpha$ . Por convención, se suele tomar  $\alpha = 0,05$ , por lo que se rechazará la hipótesis nula si el valor *p* observado es inferior a 0,05.

Si la hipótesis nula es incorrecta y el contraste de hipótesis no la rechaza, se incurre en un *error de tipo II*, cuya probabilidad se denomina  $\beta$ . La potencia del contraste indica la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es incorrecta, y se define como  $1 - \beta$ . Cuanto mayor sea la potencia de un estudio, mayor será su capacidad para detectar una asociación si ésta realmente existe y más precisas serán las estimaciones obtenidas. La potencia de un contraste depende, entre otras cosas, del tamaño muestral: a mayor número de pacientes estudiados, mayor potencia.<sup>1</sup>

En la actualidad se da más importancia a la estimación por intervalo que al contraste de hipótesis, dado que los intervalos de confianza resumen información tanto sobre la eficacia de la intervención como sobre la precisión del estudio (que se refleja en la amplitud del intervalo). En la tabla 1 se presenta un ejemplo de la aplicación de los métodos de inferencia estadística a los resultados de un ensayo clínico. Con pequeñas variaciones, los mismos principios se aplican a múltiples situaciones en investigación clínica y farmacológica.

En ocasiones el principal objetivo del estudio es que la muestra sea representativa de la población. El paradigma de los estudios que buscan una **representatividad** fidedigna es el *muestreo aleatorio*, en el que cada miembro de la población tiene una determinada probabilidad, esta-

blecida de antemano, de ser elegido en la muestra. Los estudios en los que intervienen procesos formales de muestreo suelen denominarse encuestas. Permiten estimar datos tales como la distribución de un factor de riesgo, la prevalencia de una enfermedad en una población o el porcentaje de estancias hospitalarias inadecuadas en un centro terciario. Los datos derivados de las encuestas tienen mucho interés para la planificación de servicios de salud, así como para la identificación de problemas de salud o de grupos de alto riesgo que pueden beneficiarse potencialmente de campañas de intervención.

En otras ocasiones el principal objetivo del estudio es garantizar la **comparabilidad** de dos o más subgrupos de la muestra para la obtención de comparaciones causales. En este caso el paradigma es la asignación aleatoria de cada sujeto a uno de los grupos de intervención, que tiene como objeto producir grupos comparables (es decir, con la misma distribución de factores de riesgo) y que permite atribuir las diferencias en los grupos al efecto de la intervención en estudio.<sup>2</sup> En los estudios observacionales, en los que la exposición no se asigna de manera aleatoria, la comparabilidad de los grupos de exposición se pretende conseguir mediante técnicas en el diseño o en el análisis que “ajusten” las diferencias basales entre los grupos comparados.<sup>3</sup>

Existen numerosas técnicas estadísticas para comparar dos o más grupos de tratamiento o de exposición. La elección de la prueba estadística más apropiada está condicionada por el diseño del estudio y depende de la naturaleza de las variabilidades analizadas. Aun a riesgo de simplificar en exceso las alternativas disponibles, en la tabla 2 se presenta una selección de técnicas estadísticas aplicables a la mayor parte de estudios clínicos, clasificadas en función de la naturaleza de las variables en estudio.

## Conclusión

La bioestadística se ha convertido en una disciplina imprescindible en la investigación en ciencias de la salud. Su correcta aplicación en cada una de las fases de un estudio

(diseño, recogida de datos, análisis e interpretación) es ineludible si se desea obtener conclusiones válidas y precisas para mejorar el conocimiento en el campo biomédico.

El diseño correcto de un estudio es la base de toda investigación que pretenda obtener resultados fiables. Una planificación cuidadosa y un proceso riguroso de recogida y depuración de los datos garantizan la calidad de los mismos. Finalmente, el análisis estadístico permite resumir los datos aportados por el estudio acerca de la eficacia de una intervención, de una relación causal, o de los niveles de una variable en una población. Toda esta información debe ser contrastada con los resultados de otros estudios para evaluar su consistencia y su plausibilidad biológica. La estadística permite, por tanto, presentar y resumir datos cuantitativos que se deben considerar a la hora de decidir si una exposición es realmente causal o si una intervención clínica es eficaz.

## Bibliografía

Tres libros introductorios:

1. Colton T. *Estadística en medicina*. Barcelona:Salvat,1973.
2. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. *Ensayos clínicos con medicamentos*. Barcelona:Doyma,1994.
3. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Co, 1987.

Biblioteca metodológica básica para investigadores clínicos:

- Agresti A. *Categorical data analysis* Nueva York: Wiley, 1990.
- Cleveland WS. *The elements of graphing data*. Pacific Grove, California: Wadsworth and Brooks/Cole, 1985.
- Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2ª ed. Nueva York: Wiley, 1981.
- Friedman LM, Furberg C, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. 2ª ed. Littleton: PSG Publishing Company, 1985.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. *Applied regression analysis and other multivariate methods*. 2ª ed. Boston: PWS-Kent, 1988.
- Miller RG. *Survival analysis*. Nueva York: Wiley, 1981.
- Pettiti DB. *Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Methods for quantitative synthesis in medicine*. Nueva York: Oxford University Press, 1994.
- Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. 4ª ed. Belmont, California: Duxbury Press, 1995.
- Sackett DL, Heynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. Barcelona: Panamerica, 1994.
- Thompson SK. *Sampling*. Nueva York: Wiley-Interscience, 1992.

**Eliseo Guallar, Miguel A Royo.** Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, Antonio Carcas, Joan Costa, Magí Farré, Inés Galende, M<sup>a</sup> Isabel Lucena, Jordi Llinares, M<sup>a</sup> Dolores Montero, Carlos Rodríguez, Pau Salvà, M<sup>a</sup> Antonia Serrano.

**Comité de redacción:** Olav Bakke, Inés Galende, Joan-Ramon Laporte, M<sup>a</sup> Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Dep. Legal B-4772-1996

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron  
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029  
Fax: 934 89 4109  
Suscripción: 1.300 ptas. al año

El Boletín *ICB* es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación: Alcon-Iberhis, Almirall, Asta, Boehringer Ingelheim, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo, Grifols, ICN-Ibérica, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Otsuka, Prodes, Roche, Rovi, Sandoz, Sanofi, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.