

Bioestadística

SEXTA EDICIÓN

- ELIMINA EL FACTOR MIEDO DE LA BIOESTADÍSTICA
- DESCRIBE LOS PRINCIPIOS BÁSICOS Y SU APLICACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y LAS DECISIONES CLÍNICAS
- SE ILUSTRAN LOS CONCEPTOS CARDINALES CON EJEMPLOS REALES
- INCLUYE PREGUNTAS Y RESÚMENES EN CADA CAPÍTULO

**Mc
Graw
Hill**

Stanton A. Glantz

Cuadro 12-1 Sinopsis de algunos métodos estadísticos para comprobar hipótesis

Tipo de experimento					
Escala de medición	Tres o más grupos		Antes y después		
	Dos grupos terapéuticos integrados por diversos individuos	terapéuticos integrados por diversos individuos	de aplicar un solo tratamiento en los mismos individuos	Tratamientos múltiples en los mismos individuos	Relación entre dos variables
Intervalo (obtenido a partir de poblaciones de distribución normal*)	Prueba no emparejada de la <i>t</i> (cap. 4)	Análisis de la varianza (cap. 3)	Prueba emparejada de la <i>t</i> (cap. 9)	Análisis de la varianza con medidas repetidas (cap. 9)	Regresión lineal, correlación entre producto-momento de Pearson o análisis de Bland-Altman (cap. 8)
Nominal	Tabla de análisis de contingencia de la <i>ji</i> cuadrada (cap. 5)	Tabla de análisis de contingencia de la <i>ji</i> cuadrada (cap. 5)	Prueba de McNemar	Cochrane Q^{\dagger}	Riesgo relativo o cociente de posibilidades (cap. 5)
Ordinal [†]	Prueba de la suma ordinal de Mann-Whitney (cap. 10)	Estadística de Kruskal-Wallis (cap. 10)	Prueba de los rangos con signos de Wilcoxon (cap. 10)	Estadística de Friedman (cap. 10)	Correlación ordinal de Spearman (cap. 8)
Supervivencia	Prueba del orden logarítmico o prueba de Gehan (cap. 11)				

*Si no se verifica la suposición de que las poblaciones tienen una distribución normal, se ordenan las observaciones y se emplean los métodos para los datos que se miden en una escala ordinal.

[†]O datos de intervalo que no siempre tienen una distribución normal.

Bioestadística

SEXTA EDICIÓN

Bioestadística

SEXTA EDICIÓN

Stanton A. Glantz, PhD

Professor of Medicine

Director, Center for Tobacco Control

Research and Education

Member, Cardiovascular Research Institute

Member, Institute for Health Policy Studies

Member, Cancer Center

University of California, San Francisco

Traducción

Dra. Ana María Pérez-Tamayo Ruiz



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Editor sponsor: Javier De León Fraga
Corrección de estilo: Juan Carlos Muñoz Gómez
Supervisora de edición: Leonora Véliz Salazar
Supervisora de producción: Olga Adriana Sánchez Navarrete

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El(los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente.

BIOESTADÍSTICA

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin la autorización escrita del editor.



McGraw-Hill
Interamericana

DERECHOS RESERVADOS © 2006 respecto a la primera edición en español por
McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.

A subsidiary of The McGraw-Hill Companies, Inc.

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Colonia Desarrollo Santa Fe
Delegación Álvaro Obregón. C. P. 01376, México, D. F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736.

ISBN 970-10-5701-5

Traducido de la sexta edición de: *Primer of biostatistics*

Copyright © 2005, 2002, 1997, 1992, 1987, 1981 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Previous edition © 2002.

ISBN 0-07-143509-3

1234567890

Impreso en México

09875432106

Printed in Mexico

Portada Pehrsson Design

A Marsha Kramar Glantz

Las corazonadas y la intuición son indispensables para comenzar cualquier investigación, pero la verdad se descubre sólo a través de la calidad de los números finales.*

Lewis Thomas
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

*L. Thomas, "Biostatistics in medicine," Science 198:675,1977.
Copyright 1977 por la American Association for the Advancement of Science.

Contenido

Resumen de algunos métodos estadísticos para comprobar hipótesis	Interior de la portada
Cuadros sobre pruebas de significación	xv
Prefacio	xvii
1. Bioestadística y práctica clínica	1
Medicina “científica”	2
¿Qué expresan los procedimientos estadísticos?	5
¿Por qué no confiar en las revistas?	7
¿Por qué ha persistido el problema?	9
2. ¿Cómo resumir los datos?	11
La media	13
Medidas de variabilidad	14
Distribución normal	15
Percentiles	16
Obtención de datos	21
Muestras aleatorias	21
Sesgos	24

Experimentos y estudios de observación.	26
Estudios clínicos aleatorizados	29
Cómo calcular la media y la desviación estándar de una muestra	30
¿Qué tan valiosos son estos cálculos?	31
Resumen	38
Problemas	38
 3. Cómo buscar diferencias entre varios grupos	 40
Método general	41
Dos maneras de calcular la varianza de población	46
¿Qué es una F “grande”?	48
Tres ejemplos	56
Glucemia en hijos de padres diabéticos	56
Halotano o morfina en la operación de corazón abierto	60
Disfunción menstrual en corredoras de fondo	64
Problemas	67
 4. El caso especial de dos grupos: la prueba de la t	 73
Método general	75
Desviación estándar de una diferencia o una suma	77
Aplicación de la t para comprobar hipótesis sobre dos grupos	80
¿Qué sucede si ambas muestras no son del mismo tamaño?	87
Ejemplos estudiados	88
Glucemia en hijos de padres diabéticos	88
Halotano o morfina en la operación de corazón abierto	88
La prueba de la t es un análisis de la varianza	92
Errores comunes de la aplicación de la prueba de la t y cómo compensarlos	95
Cómo utilizar las pruebas de la t para aislar las diferencias entre grupos en el análisis de la varianza	98
Prueba de la t de Bonferroni	98
Más sobre menstruación y ejercicio	100
Un mejor método para realizar comparaciones múltiples:	
prueba de la t de Holm	101
Prueba de Holm-Sidak	104
Otros métodos para realizar pruebas comparativas múltiples:	
prueba de Student-Newman-Keuls	106
Más aún sobre menstruación y ejercicio	107
Prueba de Tukey	110
¿Qué método comparativo múltiple se debe utilizar?	111
Comparaciones múltiples contra un solo testigo	112
Prueba de la t de Bonferroni	112

Prueba de la t de Holm	113
Prueba de Dunnett	113
Significado de P	117
Pensamiento estadístico o real (clínico)	119
¿Por qué $P < 0.05$?	121
Problemas	123
5. Cómo analizar razones y proporciones	126
De regreso a Marte	127
Cálculo de las proporciones a partir de las muestras	132
Pruebas de hipótesis para proporciones	137
Corrección de Yates de continuidad	139
Mortalidad por anestesia en la operación de corazón abierto con halotano o morfina	140
Prevención de la trombosis en individuos sometidos a hemodiálisis	142
Otro método para comprobar los datos nominales: análisis de las tablas de contingencia	145
Estadística de la prueba de la χ^2 cuadrada	148
Aplicaciones de la χ^2 cuadrada en experimentos con más de dos tratamientos o resultados	152
Subdivisión de las tablas de contingencia	155
Prueba exacta de Fisher	158
Medidas de relación entre dos variables nominales	163
Estudios prospectivos y riesgo relativo	164
Estudios de casos y testigos, y cociente de posibilidades	166
Tabaquismo pasivo y cáncer de mama	168
Problemas	170
6. ¿Qué representa en realidad “no significativo”?	179
Un diurético efectivo	180
Dos tipos de errores	185
¿Qué determina la potencia de una prueba?	186
Dimensión del error α de tipo I	187
Dimensión del efecto terapéutico	193
Variabilidad de la población	195
Las muestras más grandes significan pruebas más potentes	197
¿Qué es lo que determina la potencia? Resumen	201
Otro vistazo al halotano y la morfina para la operación de corazón abierto	203
Potencia y tamaño de la muestra para el análisis de la varianza	204
Potencia, menstruación y ejercicio	206

Potencia y tamaño de la muestra para comparar dos proporciones	208
Mortalidad por anestesia en la operación de corazón abierto	210
Tamaño de la muestra para comparar dos proporciones	211
Potencia y tamaño de la muestra para el riesgo relativo y el cociente de posibilidades	211
Potencia y tamaño de la muestra para las tablas de contingencia	212
Médicos, sudación y potencia	213
Problemas prácticos al utilizar la potencia	214
¿Qué hace la diferencia?	215
Problemas	218
7. Intervalos de confianza	219
Magnitud del efecto terapéutico calculado como la diferencia de dos medias	220
El diurético efectivo	223
Más experimentos	224
¿Qué significa “confianza”?	227
Los intervalos de confianza se pueden utilizar para comprobar hipótesis	229
Intervalo de confianza para la media de población	231
Tamaño del efecto terapéutico calculado como la diferencia de dos índices o proporciones	233
Diferencia de la mortalidad por la anestesia utilizada en la operación de corazón abierto	234
Diferencia de la trombosis con ácido acetilsalicílico en los individuos sometidos a hemodiálisis	235
¿Qué tan negativo es un estudio clínico “negativo”?	236
Metaanálisis	236
Intervalo de confianza para índices y proporciones	240
Calidad de la evidencia utilizada como base para las acciones destinadas a mejorar la prescripción de antibióticos en los hospitales	241
Intervalos exactos de confianza para índices y proporciones	242
Intervalos de confianza para riesgo relativo y cociente de posibilidades	245
Diferencia de la trombosis con ácido acetilsalicílico en individuos sometidos a hemodiálisis	246
Tabaquismo pasivo y cáncer de mama	247
Intervalo de confianza para la población completa	247
Problemas	251

8. Cómo comprobar tendencias	253
Más sobre los marcianos	254
Parámetros de la población	257
Cómo calcular la tendencia a partir de una muestra	259
La mejor línea recta a través de los datos	259
Variabilidad respecto de la línea de regresión	267
Errores estándar de los coeficientes de regresión	268
¿Qué tan convincente es la tendencia?	272
Intervalo de confianza para la línea de medias	274
Intervalo de confianza para una observación	275
Cómo comparar dos líneas de regresión	278
Prueba global de coincidencia de dos líneas de regresión	280
Relación entre debilidad y desgaste muscular en la artritis reumatoide	281
Correlación y coeficientes de correlación	285
Coeficiente de correlación de producto-momento de Pearson	287
Relación entre regresión y correlación	290
Cómo comprobar hipótesis sobre coeficientes de correlación	292
Alcance y selectividad de las revistas	293
Coeficiente de correlación por rangos de Spearman	296
Uso variable de pruebas de laboratorio entre los internos: relación con la calidad de la atención	300
Potencia y tamaño de la muestra en la regresión y correlación	302
Comparación de dos medidas diferentes de la misma cosa: método de Bland-Altman	305
Evaluación de la insuficiencia mitral por medio de ecocardiografía	306
Resumen	310
Problemas	310
9. Experimentos con individuos sometidos a varios tratamientos	321
Experimentos con individuos observados antes y después de un tratamiento único: prueba emparejada de la t	322
Tabaquismo y función plaquetaria	325
Otro enfoque del análisis de la varianza	330
Una nueva notación	331
Explicación de la variabilidad de las observaciones	339
Experimentos con individuos observados después de varios tratamientos: análisis de la varianza con medidas repetidas	342
Antiasmáticos y endotoxinas	348
Cómo aislar las diferencias en los análisis de la varianza con medidas repetidas	352
Potencia en el análisis de la varianza con medidas repetidas	353

Experimentos con medición de los resultados en una escala nominal: prueba de McNemar	354
Expresión del antígeno p7 en el cáncer mamario	354
Problemas	357
10. Alternativas para el análisis de la varianza y la prueba de la <i>t</i> basadas en rangos	363
Cómo elegir entre los métodos paramétrico y no paramétrico	364
Dos muestras distintas: la prueba de la suma de los rangos de Mann-Whitney	367
Técnica de Leboyer para la atención del parto	374
Cada individuo se observa antes y después de un tratamiento: prueba de Wilcoxon para muestras emparejadas	378
Tabaquismo y función plaquetaria	385
Experimentos con tres o más grupos de individuos distintos: estadística de Kruskal-Wallis	386
Exposición prenatal a la marihuana y conducta infantil	389
Comparaciones múltiples no paramétricas	390
Más sobre la marihuana	392
Experimentos en los que cada sujeto recibe varios tratamientos: prueba de Friedman	395
Antiasmáticos y endotoxinas	399
Comparaciones múltiples después de la prueba de Friedman	401
Efecto del tabaquismo secundario sobre la angina de pecho	401
Resumen	405
Problemas	406
11. Cómo analizar los datos de supervivencia	413
Exclusiones en Plutón	414
Cálculo de la curva de supervivencia	417
Mediana de supervivencia	423
Errores estándar y límites de confianza para la curva de supervivencia	424
Comparación de dos curvas de supervivencia	427
Trasplante de médula ósea como tratamiento de la leucemia en el adulto	429
Corrección de Yates para la prueba del orden logarítmico	436
Prueba de Gehan	437
Potencia y tamaño de la muestra	438
Resumen	440
Problemas	440

12. ¿Qué muestran los datos en realidad?	444
Cuándo utilizar cada prueba	445
Distribución aleatoria y selección de testigos	447
Ligadura de la arteria mamaria interna como tratamiento de la angina de pecho	448
Derivación portocaval como tratamiento de la cirrosis hepática	449
¿Es ética la distribución aleatoria de las personas?	452
¿Siempre es necesario realizar un estudio clínico comparativo con distribución aleatoria?	454
¿La distribución aleatoria asegura la obtención de conclusiones correctas?	455
Problemas con la población	460
Cómo mejorar las cosas	462
Apéndice A Modelos para los cálculos	466
Apéndice B Tablas de potencia	472
Apéndice C Respuestas a los ejercicios	481
Índice	497

Cuadros sobre pruebas de significación

Cuadro 3-1	Valores críticos de F correspondientes a $p < 0.05$ y $p < 0.01$	52
Cuadro 4-1	Valores críticos de t (dos colas)	90
Cuadro 4-3	Valores críticos de q	108
Cuadro 4-4	Valores críticos de q'	114
Cuadro 5-7	Valores críticos para la distribución de χ^2	156
Cuadro 6-2	Valores críticos de t (una cola)	190
Cuadro 8-6	Valores críticos para el coeficiente de correlación por rangos de Spearman	298
Cuadro 10-3	Valores críticos (dos colas) de la suma de rangos de T de Mann-Whitney	371
Cuadro 10-7	Valores críticos (dos colas) de la W de Wilcoxon	383
Cuadro 10-10	Valores críticos de Q para las pruebas no paramétricas de comparaciones múltiples	393
Cuadro 10-11	Valores críticos de Q' para la prueba no paramétrica de comparaciones múltiples con un grupo testigo	394
Cuadro 10-14	Valores críticos de la χ_r^2 de Friedman	399

Prefacio

Siempre me he considerado un poco subversivo y creador de problemas, de manera que preparo con cierta humildad la sexta edición de este libro, 24 años después de que apareciera la primera. Entonces, como ahora, la perspectiva del libro era inusitada: muchos artículos de las publicaciones médicas contenían errores evitables. En aquel tiempo, a la casa editorial McGraw-Hill le preocupaba que este “enfoque de confrontación” pudiera alejar a los lectores y perjudicar las ventas. También les inquietaba que la organización del libro no fuera la tradicional.

El tiempo ha demostrado que la comunidad biomédica estaba preparada para este enfoque y el libro ha sido un gran éxito. Con el tiempo se han agregado más temas, como la potencia y el tamaño de la muestra, además de páginas sobre las técnicas de comparaciones múltiples, riesgo relativo, cociente de posibilidades y análisis de supervivencia. En lugar de añadir más pruebas estadísticas a esta edición, he extendido la descripción de los asuntos cualitativos en el empleo de la estadística, por ejemplo lo que es una muestra aleatoria, por qué es importante, las diferencias entre los estudios experimentales y la observación, los sesgos y la forma de evitarlos. Asimismo, rescribí el capítulo sobre potencia con la intención de convertir este tema intimidante en algo intuitivo. Además, esta edición ha actualizado los ejemplos y problemas para incluir material más contemporáneo. De igual modo, muchos de los ejemplos originales de la primera edición se han conservado; han funcionado a lo largo del tiempo y no ganaríamos nada sólo por cambiar las cosas.

Con mucho, el principal cambio de esta sexta edición es el nuevo diseño de las ilustraciones. Yo deseaba usar el color desde el principio, puesto que éste facilita la comunicación de ciertas ideas intuitivas importantes sobre las poblaciones, las muestras, la distribución aleatoria y la distribución de muestras, que constituyen la base de la bioestadística aplicada. La adición de color no es sólo un asunto de estética; mejora en grado considerable la presentación de las ideas del libro.

Esta obra nació en 1973, cuando me encontraba en el posdoctorado. Muchos amigos y colaboradores acudían a mí en busca de consejo y explicaciones sobre bioestadística. Como la mayoría sabía menos de estadística que yo, intenté aprender lo esencial para ayudarles. De esta manera, la necesidad de crear explicaciones rápidas e intuitivas, pero al mismo tiempo correctas, sobre las diversas pruebas y procedimientos evolucionó poco a poco hasta plasmarse en una conferencia de dos horas de duración con diapositivas (a color) sobre los errores estadísticos más frecuentes en la bibliografía biomédica y la manera de atenuarlos. En vista del éxito que tuvo esta conferencia, varias personas me sugirieron escribir un libro de introducción a la bioestadística, que se concretó en la primera edición de *Bioestadística* en 1981.

En consecuencia, este libro está dirigido al lector individual —trátase de un estudiante, becario de investigación, profesor o médico— y al estudiante que acude a una conferencia formal.

Esta obra se puede utilizar como libro de texto en varios niveles. Ha sido el manual obligatorio para la sección de bioestadística del curso de epidemiología y bioestadística que llevan los estudiantes de medicina y el material de los primeros ocho capítulos puede estudiarse en ocho conferencias de una hora. También se ha usado para conferencias sobre bioestadística de menor duración (primeros tres capítulos) que reciben nuestros estudiantes de odontología. Asimismo, nos ha servido en un curso de cuatro unidades en el que se estudia el libro completo. Este curso conjunta cuatro horas de lectura y una sesión de una hora dedicada a resolver problemas. Está dirigido a una gran variedad de estudiantes, desde universitarios hasta estudiantes de maestrías y doctorados, así como algunos miembros del cuerpo docente.

Puesto que este libro incluye el material técnico que se lleva en cualquier curso de introducción a la estadística, es adecuado como libro de texto primario o como suplemento en el curso universitario general de introducción a la estadística (que es en esencia el nivel que se enseña en las escuelas de medicina), en especial cuando el maestro intenta buscar la manera de darle importancia a la estadística para los estudiantes que se gradúan en el área de ciencias.

Este manual difiere de otros textos sobre introducción a la bioestadística de varias maneras y tales diferencias son las que explican su gran aceptación.

En primer lugar, se basa en la premisa de que gran parte del material publicado en la bibliografía biomédica emplea métodos de estadística dudosos, de manera que el lector acepta en realidad información incorrecta. La mayor parte

de los errores (cuando menos en relación con la estadística) se debe al uso equivoco de la prueba de la t , tal vez a causa de que las personas que realizaron la investigación no conocían nada más. Por lo general, la prueba de la t es la primera técnica que se describe en un libro de estadística que tiene como resultado un valor de P demasiado elevado. El análisis de la varianza, cuando se describe, se deja para el final del libro, de tal forma que el lector lo ignora o lee rápidamente al final del curso. Dado que existen tantas publicaciones que deben quizá estudiarse por medio del análisis de la varianza, y en virtud de que este análisis es en verdad el paradigma de las pruebas estadísticas paramétricas, yo lo describo en primer lugar y luego me refiero a la prueba de la t como un caso especial.

En segundo lugar, de acuerdo con los problemas que veo en las revistas médicas, incluyo una descripción de las pruebas comparativas múltiples.

En tercer lugar, el libro se ha organizado en torno de la comprobación de hipótesis y cálculo de la dimensión de los efectos terapéuticos, al contrario de la organización más tradicional (y lógica desde el punto de vista de la teoría de la estadística), es decir, la que se ajusta a la secuencia: cálculo de una muestra, dos muestras y k -muestras e hipótesis. Considero que mi método afronta directamente los tipos de problemas que encontramos más a menudo al leer o realizar una investigación biomédica.

Los ejemplos se basan en buena media en estudios interesantes de la bibliografía y son razonablemente verdaderos en cuanto a los datos originales. Sin embargo, me tomé la libertad de recrear los datos brutos para simplificar los problemas estadísticos (p. ej., igualé el tamaño de las muestras) de manera que pudiera enfocarme en las ideas intuitivas más importantes detrás de los procedimientos estadísticos en lugar de complicarme con el álgebra y la aritmética. Cuando el texto sólo describe el caso de muestras del mismo tamaño, en un apéndice aparecen las fórmulas para los casos en que las muestras son distintas.

Vale la pena mencionar ciertas cuestiones que no he añadido. Algunas personas me sugirieron agregar una descripción explícita del cálculo de probabilidad y los valores esperados, en lugar de la descripción implícita que existe en el libro original. Otros me sugirieron distinguir con mayor precisión entre P y α . (Deliberadamente oculté esta distinción.) También estuve tentado a utilizar la plataforma que este libro ha creado dentro de la comunidad de la investigación para popularizar los métodos estadísticos con múltiples variables —sobre todo la regresión múltiple— dentro de la comunidad biomédica. Estos métodos se han aplicado en extenso con buenos resultados en las ciencias sociales y los encuentro muy útiles en mi trabajo sobre la función cardíaca y el control del tabaquismo. No obstante, decidí no hacerlo puesto que se habría modificado de forma sensible el alcance y el tono del libro, que son clave para su éxito.*

*Sin embargo, estas sugerencias dieron lugar a un libro nuevo sobre regresión múltiple y análisis de la varianza, escrito con el mismo enfoque de *Bioestadística*. Se trata del *Primer de applied regression and analysis of variance* (2a. ed.), S.A. Glantz y B.K. Slinker, Nueva York: McGraw-Hill, 2001.

Al igual que en cualquier libro, debo agradecer a muchas personas. Julien Hoffman me impartió el primer curso realmente claro y práctico sobre bioestadística y él me mantuvo un paso adelante de las personas que acudían a mí para solicitar ayuda. Su interés persistente y sus descripciones de los temas sobre estadística me han ayudado tanto que incluso escribí este libro. Philip Wilkinson y Marion Nestle me han sugerido algunos de los mejores ejemplos incluidos en la edición original, muchos de los cuales se conservan en ésta. Además, hicieron una crítica muy útil del manuscrito. Mary Giammona, Bryan Slinker, Jim Lightwood, Kristina Thayer, Joaquin Barnoya y Jennifer Ibrahim me asistieron en la formulación de dos problemas. Virginia Ernster y Susan Sacks no sólo me ofrecieron sugerencias de gran utilidad, sino que también permitieron que sus 300 estudiantes de primer y segundo año de medicina leyeran el manuscrito de la primera edición para luego emplearlo como libro de texto obligatorio.

Desde la primera edición de este libro en 1981, han cambiado muchas cosas. Cada vez se advierte más la necesidad de utilizar métodos estadísticos apropiados en la investigación biomédica, más en todo caso que en 1981. Si bien el problema persiste, en varias revistas se reconocen los problemas originados por la ignorancia de los científicos en relación con la estadística e incluso contienen consideraciones explícitas de bioestadística en el proceso de revisión de los manuscritos. En realidad, en un ejemplo típico del sujeto que consigue quedarse al frente porque se queja de manera más enérgica, tuve el honor de ser editor asociado del *Journal of the American College of Cardiology* durante 10 años (1991-2001) y mi responsabilidad principal era buscar problemas estadísticos en los manuscritos susceptibles de ser aceptados antes de su publicación. Cerca de la mitad de los artículos tenía algún tipo de defecto (de gravedad variable), pero los detectamos *antes* de su publicación.

Por último, quiero agradecer a los que han utilizado este libro, sean estudiantes o maestros de bioestadística, que se tomaron la molestia de escribirme preguntas, comentarios y sugerencias para mejorarlo. He hecho todo lo posible por seguir su consejo en esta sexta edición.

Muchas de las ilustraciones de este libro proceden de mis diapositivas originales. En verdad, conforme se lea el libro, debe imaginarse como una muestra de diapositivas impresas. La mayoría de las personas que acude a mi exposición se marcha con un mayor potencial crítico en relación con lo que leen en las publicaciones biomédicas. Cuando se la ofrecí a los candidatos a la especialidad de la *University of California*, en San Francisco, escuché que éstos empezaron a hacer la vida difícil de los conferencistas que reconocían el uso incorrecto del error estándar de la media como resumen estadístico y el abuso de las pruebas de la *t*. Este libro ha tenido un efecto similar en muchos otros. Nada me es tan halagador o satisfactorio. Espero que este libro contribuya a aumentar el potencial crítico de las personas y a mejorar la calidad de la bibliografía biomédica y, al final, la atención de los pacientes.

Stanton A. Glantz

Bioestadística

SEXTA EDICIÓN

Bioestadística y práctica clínica

En un mundo ideal, los editores de las revistas médicas harían un trabajo excelente y garantizarían la calidad y precisión de los métodos estadísticos de los artículos publicados; los lectores, sin un interés particular en ese aspecto de la investigación, darían por sentado que la información es correcta. Sin embargo, si la historia es una guía, ese ideal tal vez jamás se consiga. Mientras tanto, los consumidores de la bibliografía médica —clínicos y enfermeras practicantes, investigadores biomédicos y planificadores de salubridad— deben ser capaces de valorar los métodos estadísticos para calificar la fuerza de los argumentos en favor o en contra de la prueba o tratamiento específicos estudiados.

Esta necesidad parece desanimar a las personas que no se dedican a la estadística, pero no es así. Gran parte de los errores de las publicaciones biomédicas son desaciertos básicos de diseño, como la ausencia de una distribución aleatoria adecuada o de un grupo testigo, o bien el uso incorrecto de los métodos estadísticos básicos que se describen en este libro, en particular el de la prueba de la t para comparaciones múltiples. Además, una vez que se conocen los conceptos y métodos básicos de la estadística, productores y consumidores de la investigación biomédica es-

tán en la mejor posición para comprender (y objetar) los diseños y métodos estadísticos utilizados en la mayor parte de los artículos de investigación.

MEDICINA “CIENTÍFICA”

Hasta el segundo cuarto del siglo pasado, el tratamiento médico tenía muy pocos efectos positivos sobre la recuperación de los enfermos e incluso sobre la recuperación misma. Tras el descubrimiento de los procedimientos para invertir las deficiencias bioquímicas que causan algunas afecciones y la elaboración de los antibióticos fue posible una curación de las personas enfermas. Estos primeros éxitos y el optimismo terapéutico que suscitaban llevaron a los investigadores médicos a la producción de sustancias más potentes para tratar las cardiopatías, el cáncer, los trastornos neurológicos y otras anormalidades. Estos éxitos dieron lugar a que la sociedad incrementara los recursos destinados a los servicios médicos. En 2004 se gastaron en Estados Unidos 1.8 billones de dólares (más de 14% del producto interno bruto) en servicios médicos. Además, la cantidad absoluta de dinero y la fracción del producto interno bruto destinada al sector médico han crecido con rapidez (fig. 1-1). En la actualidad, numerosos líderes gubernamentales y financieros observan esta explosión continua con preocupación. Baste decir que ahora decenas de millones de estadounidenses ya no pueden pagar una atención médica y se han incorporado a los crecientes grupos de personas que carecen de seguro médico; hay que agregar que la necesidad de retener (o desviar) los costos de la atención médica se ha convertido en un punto central de los conflictos laborales. Más aún, estos costos amenazan con debilitar los programas gubernamentales populares prolongados, como Medicare, que financia la atención médica para los ancianos, y Medicaid, que subvenciona los servicios de salud para los pobres.

Con anterioridad se disponía de recursos suficientes para permitir a los médicos y a otros profesionales de salubridad realizar pruebas, procedimientos y tratamientos casi sin limitaciones. Como resultado, buena parte de lo que ahora se considera una práctica médica propicia se desarrolló sin pruebas sólidas que demostraran en realidad su contribución terapéutica. Incluso para los tratamientos efectivos, la evaluación sistemática de los pacientes sometidos a terapias útiles es muy deficiente.*

*A.L. Cochrane. *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*, Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, 1972.

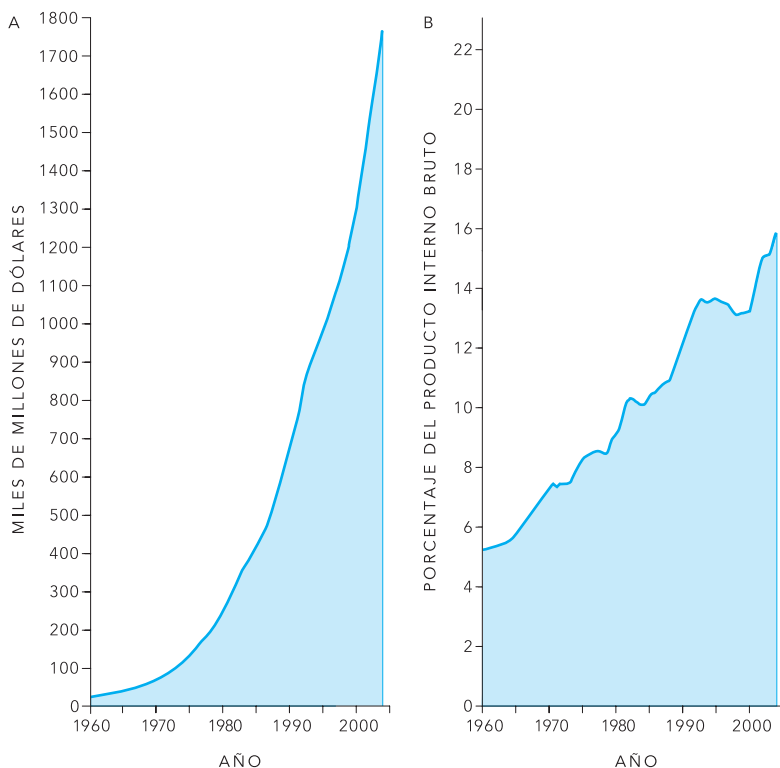


Figura 1-1. **A**, gasto anual total de los servicios médicos en Estados Unidos entre 1960 y 2004. **B**, gasto por servicios médicos como porcentaje del producto interno bruto. (Fuente: *Statistical Abstract of the United States*, 2003. Washington DC: U.S. Department of Commerce, p. 103.)

Además de ser costosas, estas acciones exponen a las personas a fármacos potentes, operaciones u otras intervenciones con efectos colaterales potencialmente peligrosos en los casos en los que el tratamiento no suministra ninguna mejoría.

¿Qué relación tiene esto con la bioestadística?

Con el fin de reducir los costos y los tratamientos innecesarios, se ha establecido un consenso sustentado en la *medicina basada en evidencias*, en la cual las pruebas diagnósticas y acciones terapéuticas se limitan a los métodos cuya eficacia está demostrada. En la actualidad, una extensa bibliografía demuestra que el uso eficaz de los medicamentos y

otros tipos de terapéuticas mejoran el resultado del paciente y reducen los costos. Además de valorar si la acción tuvo en verdad algún efecto, ahora es esencial mensurar la dimensión de ese efecto. Como resultado, ha crecido el número de formularios y otras formas de comprobar que los fármacos y otras acciones terapéuticas se utilizan de acuerdo con la evidencia disponible de eficacia. Muchas veces estos ideales tienen el apoyo de un sistema de aprobación previa y revisión clínica, al parecer para mejorar la calidad de la atención y reducir los costos. En la realidad no se consigue este ideal, pero este sistema se ha implantado de forma definitiva. Aunque el sistema sanitario se reorganice en grado sustancial, por ejemplo al sustituir el modelo dominante de cuota por servicio por el sistema único de pago o algún otro tipo de seguro médico nacional, aún subsisten las cuestiones fundamentales acerca de la eficacia clínica y la asignación de los recursos.

En esencia, estos problemas son cuestiones estadísticas. No es posible concluir que cierto tratamiento ha sido benéfico tan sólo con base en la experiencia a la luz de ciertos factores como las variaciones biológicas naturales entre los pacientes y el efecto placebo.* La bioestadística proporciona las herramientas para convertir la experiencia clínica y de laboratorio en aseveraciones cuantitativas sobre los efectos que tiene un tratamiento o procedimiento sobre un grupo de pacientes y su magnitud.

Además de estudiar los procedimientos y las terapéuticas, los investigadores examinan la forma en que los médicos, enfermeras y otros profesionales realizan su trabajo. Por ejemplo, en un estudio[†] se demostró que los individuos con pielonefritis sin complicaciones (una infección renal frecuente) que recibieron tratamiento con apego a los principios del *Physicians' Desk Reference* permanecieron hospitalizados un promedio de dos días menos respecto de quienes no se sometieron a un tratamiento adecuado. El costo de la hospitalización es un elemento considerable de los gastos médicos totales, de manera que conviene reducir la estancia hospitalaria siempre y cuando no perjudique la recuperación del paciente.

*El efecto placebo es una respuesta atribuible al tratamiento y no a las propiedades específicas de la terapéutica. Por ejemplo, cerca de 33% de las personas que recibe algún placebo en lugar de un analgésico experimenta alivio. Algunos ejemplos de placebos son la inyección de solución salina, una píldora de azúcar y la incisión y el cierre quirúrgicos sin practicar ninguna operación específica.

[†]D. E. Knapp, D. A. Knapp, M. K. Speedie, D. M. Yaeger y C. L. Baker, "Relationship of Inappropriate Drug Prescribing to Increased Length of Hospital Stay", *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**:1334-1337, 1979. Este estudio se describe con detalle en los capítulos 3 a 5.

Por lo tanto, la evidencia obtenida y analizada a partir de los métodos bioestadísticos puede modificar no sólo la manera de ejercer la profesión médica, sino las opciones disponibles del clínico. Para participar de modo inteligente en estas decisiones es necesario conocer los métodos y modelos bioestadísticos que permitan evaluar la calidad de la evidencia y el análisis de la evidencia utilizada para apoyar un punto de vista u otro.

En general, los médicos no participan en los debates sobre estas cuestiones cuantitativas, quizá porque los temas parecen demasiado técnicos y en apariencia repercuten muy poco sobre sus actividades diarias. No obstante, el médico debe ser capaz de realizar observaciones más informadas sobre las aserciones de eficacia médica para que participe de mejor forma en el debate sobre la asignación eficiente de los recursos médicos. En gran parte, esas opiniones se basan en el razonamiento estadístico.

¿QUÉ EXPRESAN LOS PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS?

Es posible, por ejemplo, que algunos investigadores presuman que la administración de cierto medicamento incrementa la producción de orina de manera directamente proporcional a la dosis; para confirmar este fenómeno administran distintas dosis del fármaco a cinco personas y anotan en una gráfica la producción de orina y la dosis del medicamento. Los datos obtenidos, que se muestran en la figura 1-2A, revelan que existe una relación estrecha entre la dosis del agente y la producción diaria de orina en las cinco personas estudiadas. Es probable que este resultado lleve a los investigadores a redactar un informe en el que sostengan que el medicamento es un diurético efectivo.

Sin embargo, la única aseveración que puede emitirse con absoluta certeza es que al aumentar la dosis del medicamento también se incrementa la producción de orina *en las cinco personas del estudio*. Con todo, la verdadera interrogante es: ¿cuáles son los efectos probables del fármaco *en todas las personas que lo reciban*? Para aceptar la aseveración de que el fármaco es efectivo a partir de la experiencia tan limitada de la figura 1-2A se necesita un verdadero acto de fe. Desde luego, es imposible saber de qué modo reaccionarán todas las personas al medicamento.

Ahora bien, presupóngase que sí se conoce la manera en que responderían todos los individuos que alguna vez recibieran el fármaco. La figura 1-2B muestra esta información. ¡No existe una relación sistemática entre la dosis del medicamento y la producción de orina! El agente no es un diurético efectivo.

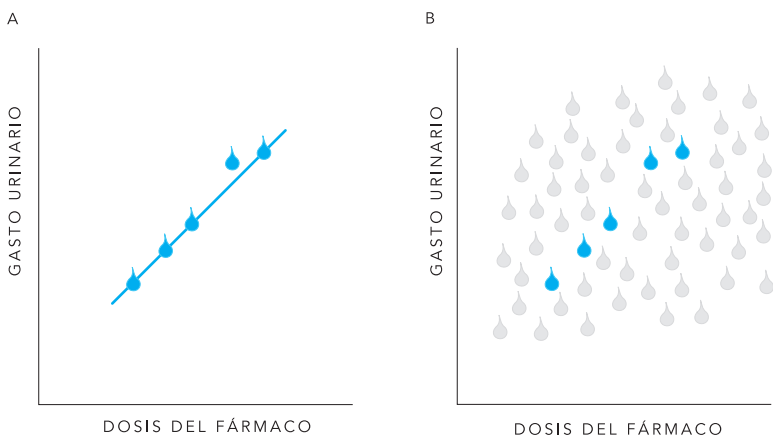


Figura 1-2. **A**, resultados de un experimento en el que los investigadores administraron cinco dosis distintas de un fármaco a cinco personas y midieron su producción diaria de orina. El gasto urinario aumentó conforme se incrementó la dosis del medicamento en las cinco personas, lo que indica que el agente es un diurético efectivo en los individuos similares a los sujetos estudiados. **B**, si los investigadores administraran el fármaco a todas las personas y cuantificaran el gasto urinario diario, observarían que no existe relación alguna entre la dosis del medicamento y el gasto urinario. Los cinco individuos seleccionados para el estudio se muestran en **A** como puntos sombreados. Es posible, aunque no probable, obtener una muestra tan poco representativa como la anterior que lleva a suponer que existe una relación entre ambas variables cuando en realidad no la hay. Sin embargo, existen métodos estadísticos denominados pruebas de hipótesis que permiten calcular las posibilidades de obtener este tipo de muestra.

¿Cómo es posible una equivocación tal? Los puntos sombreados de la figura 1-2B representan a las personas estudiadas para obtener los resultados que se muestran en la figura 1-2A. Si bien todos son miembros de la población de interés, los cinco sujetos estudiados considerados como grupo, no son en realidad una muestra representativa de la forma en que el conjunto entero de personas responde al fármaco.

Si se observa la figura 1-2B, no quedarán dudas de que no es muy probable obtener esta muestra poco representativa de personas, si bien es posible. Existe un conjunto de procedimientos estadísticos, llamados *comprobación de la hipótesis*, que permite calcular la probabilidad de concluir que dos cosas están relacionadas, como sugiere la figura 1-2A, cuando en realidad la relación se debe a la mala suerte durante la selección de los sujetos para el estudio y no a un efecto verdadero del fármaco investigado. En este ejemplo es posible calcular que dicha muestra

de individuos surgirá de la población en un estudio del fármaco sólo cinco veces en 1 000, cuando el agente en verdad carece de efectos.

Desde luego, es importante reconocer que aunque la bioestadística es una rama de las matemáticas, puede haber diferencias de opinión en cuanto a la mejor forma de analizar un problema. Esto es así porque los métodos estadísticos se basan en modelos matemáticos de realidad relativamente sencillos, de manera que la precisión de los resultados de las pruebas estadísticas es directamente proporcional al grado de concordancia entre la realidad y el modelo matemático en el que se basa la prueba.

¿POR QUÉ NO CONFIAR EN LAS REVISTAS?

Además de la experiencia personal, la mayoría de los profesionales de la salud confía en que las revistas médicas suministren la información sobre los conceptos actuales del diagnóstico y el tratamiento. Muy pocos miembros de la comunidad investigadora clínica o biomédica son versados en la aplicación e interpretación de métodos bioestadísticos, de manera que la mayoría de los lectores supone que si un artículo aparece en una revista, los revisores y editores han examinado cada particularidad del manuscrito, incluida la aplicación de la estadística. Desafortunadamente, esto no sucede siempre.

A principios del decenio de 1950, en varias revisiones críticas* sobre el empleo de la estadística en la bibliografía médica general se encontró que en casi 50% de los artículos se utilizaban métodos estadísticos incorrectos. Esta situación dio lugar a que las publicaciones más importantes incorporaran escrutinios estadísticos formales (a través de un estadístico) durante el proceso de revisión. Los estudios más recientes sobre el empleo de los métodos estadísticos en las publicaciones médicas se han concentrado en la realización eficaz de estas revisiones secundarias de los artículos de inminente aparición. Tales publicaciones han revelado que cerca de la mitad (o más) de los artículos preliminares acusa problemas estadísticos.† La mayor parte de estos errores se re-

*O. B. Ross, Jr., "Use of Controls in Medical Research," *JAMA*, **145**:72–75, 1951; R. F. Badgley, "An Assessment of Research Methods Reported in 103 Scientific Articles from Two Canadian Medical Journals," *Can. M.A.J.*, **85**:256–260, 1961; S. Schor e I. Karten, "Statistical Evaluation of Medical Journal Manuscripts," *JAMA*, **195**:1123–1128, 1966; S. Gore, I. G. Jones, y E. C. Rytter, "Misuses of Statistical Methods: Critical Assessment of Articles in B.M.J., enero-marzo, 1976," *Br. Med. J.* **1**(6053):85–87, 1977.

†Para mayores detalles sobre la experiencia de dos revistas, véase M. J. Gardner y J. Bond, "An Exploratory Study of Statistical Assessment of Papers Published in the *British Medical Journal*," *JAMA* **263**:1355–1357, 1990 y S. A. Glantz, "It Is All in the Numbers," *J. Am. Coll. Cardiol.* **21**:835–837, 1993.

suelve antes de la edición, al mismo tiempo que otras cuestiones identificadas por los demás revisores (contenido), de manera que el índice de problemas estadísticos en la publicación final es mucho menor.

Hacia 1995, la mayor parte (82%) de las principales revistas de medicina general había incorporado una revisión estadística formal de sus artículos. La probabilidad de que un artículo editado en algunas de esas publicaciones se sometiera a una revisión estadística antes de su aparición era de 52%.* No obstante, entre las pequeñas revistas de especialidad y subespecialidad no sucedía lo mismo. Sólo 31% de estas publicaciones pasaba primero por una revisión estadística y 27% de los artículos editados se sometía a la revisión de un estadístico. En realidad, la revisión de las publicaciones de especialidad todavía revela una gran frecuencia de problemas estadísticos en sus artículos.†

Cuando una persona se enfrenta a esta observación (o a la confusión que surge cuando dos artículos en apariencia similares llegan a conclusiones distintas) concluye a menudo que el análisis estadístico puede

*S. N. Goodman, D. G. Altman, S. L. George, "Statistical Reviewing Policies of Medical Journals: Caveat Lector?" *J. Gen. Intern. Med.* **13**:753–756, 1998.

†Las revisiones más recientes, si bien incluyen una selección más limitada de revistas, han demostrado que este problema persiste. Véase S. J. White, "Statistical Errors in Papers in the *British Journal of Psychiatry*," *Br. J. Psychiatry*, **135**:336–342, 1979; M. J. Avram, C. A. Shanks, M. H. M. Dykes, A. K. Ronai, W. M. Stiers, "Statistical Methods in Anesthesia Articles: An Evaluation of Two American Journals during Two Six-Month Periods," *Anesth. Analg.* **64**:607–611, 1985; J. Davies, "A Critical Survey of Scientific Methods in Two Psychiatry Journals," *Aust. N.Z. J. Psych.*, **21**:367–373, 1987; D. F. Cruess, "Review of the Use of Statistics in *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* for January–December 1988," *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **41**:619–626, 1990; C. A. Silagy, D. Jewell, D. Mant, "An Analysis of Randomized Controlled Trials Published in the US Family Medicine Literature, 1987–1991," *J. Fam. Pract.* **39**:236–242, 1994; M. H. Kanter y J. R. Taylor, "Accuracy of Statistical Methods in *Transfusion*: A Review of Articles from July/August 1992 through June 1993," *Transfusion* **34**:697–701, 1994; N. R. Powe, J. M. Tielsch, O. D. Schein, R. Luthra, E. P. Steinberg, "Rigor of Research Methods in Studies of the Effectiveness and Safety of Cataract Extraction with Intraocular Lens Implantation," *Arch. Ophthalmol.* **112**:228–238, 1994; A. M. W. Porter, "Misuse of Correlation and Regression in Three Medical Journals," *J. R. Soc. Med.* **92**:123–128, 1999; L. Rushton, "Reporting of Occupational and Environmental Research: Use and Misuse of Statistical and Epidemiological Methods," *Occup. Environ. Med.* **57**:1–9, 2000; J. B. Dimick, M. Diener-West, P. A. Lipsett, "Negative Results of Randomized Clinical Trials Published in the Surgical Literature," *Arch. Surg.* **136**:796–800, 2001; M. Dijkers, G. C. Kropp, R. M. Esper, G. Yavuzer, N. Cullen, Y. Bakdalieh, "Quality of Intervention Research Reporting in Medical Rehabilitation Journals," *Am. J. Physical Med. & Rehab.* **81**:21–33, 2002; G. E. Welch II, S. G. Gabbe, "Statistics Usage in the *American Journal of Obstetrics and Gynecology*: Has Anything Changed?" **186**:584–586, 2002; M. A. Maggard, J. B. O'Connell, J. H. Liu, D. A. Etzioni, C. Y. Ko, "Sample Size Calculations in Surgery: Are They Done Correctly" *Surgery*. **134**:275–279, 2003.

emplearse según sean las necesidades individuales, que carece de importancia o que es demasiado difícil de comprender.

Por desgracia, con excepción de los casos en que un procedimiento estadístico confirma de forma exclusiva un efecto evidente (o el artículo incluye sólo los datos generales), el lector no puede saber si la información apoya en verdad las conclusiones del autor. Resulta irónico que los errores rara vez comprenden cuestiones complejas que provoquen controversia entre los estadísticos profesionales, sino que se trata casi siempre de faltas simples, como la omisión de un grupo testigo, la asignación no aleatoria de tratamientos a los sujetos o el uso incorrecto de ciertas pruebas elementales para las hipótesis. Estos errores sesgan al estudio en favor de los tratamientos.

En los estudios clínicos son en particular importantes los errores del diseño experimental y el uso equívoco de las técnicas elementales de estadística en una proporción considerable de los artículos publicados. Estos errores pueden llevar a que los investigadores sostengan que un tratamiento o estudio diagnóstico tienen relevancia estadística cuando, en realidad, los datos disponibles no sustentan esa conclusión. Si un médico presupone que se ha comprobado la eficacia de una terapéutica con base en la publicación de una revista acreditada, quizá lo utilice entre sus pacientes. Todo procedimiento médico implica cierto riesgo, molestia o costo, de manera que las personas que reciben un tratamiento basado en la publicación de una investigación errónea no mejoran, e incluso pueden empeorar. Por otro lado, los errores también pueden retrasar en forma innecesaria el uso de un tratamiento útil. Los estudios científicos que demuestran la eficacia de las técnicas médicas cobran mayor importancia conforme aumentan los esfuerzos por reducir los costos de la medicina sin sacrificar la calidad. Estos estudios se deben diseñar e interpretar de manera correcta.

Estos errores, además de sus costos indirectos, tienen costos directos de importancia: si los resultados no se interpretan de modo apropiado, se gasta dinero, se sacrifican animales y se pone en peligro al paciente.

¿POR QUÉ HA PERSISTIDO EL PROBLEMA?

La cantidad de individuos que comete estos errores es enorme, lo cual explica que la presión sobre los investigadores académicos para que apliquen una técnica estadística cuidadosa sea mínima. Más aún, rara vez se escucha alguna crítica. Por el contrario, algunos investigadores

temen que sus colaboradores, sobre todo los revisores, consideren el análisis correcto una medida innecesariamente teórica y complicada.

Casi todos los editores asumen que los revisores examinan el método estadístico del artículo con la misma atención que conceden al protocolo clínico o a la preparación experimental. Si esta suposición fuera correcta, sería esperable que todos los artículos describieran con todo detalle, como puede verse en la relación o preparación de un protocolo, la manera como los autores han analizado sus datos. Pese a ello, en las revistas médicas no es posible muchas veces ni siquiera identificar los métodos estadísticos empleados para comprobar las hipótesis. Es difícil creer que los revisores examinaran los métodos para analizar los datos con la misma diligencia puesta en la evaluación del experimento aplicado para recoger los datos.

En suma, para leer la bibliografía médica de manera inteligente, es necesario comprender y evaluar la aplicación de los métodos estadísticos para analizar los resultados experimentales tan bien como los métodos de laboratorio usados para recoger los datos. Por fortuna, las ideas básicas para ser un lector inteligente (y, en realidad, para ser un investigador inteligente) son bastante sencillas. En el siguiente capítulo se describen estas ideas y métodos.

Cómo resumir los datos

El investigador que recoge datos tiene casi siempre dos objetivos: obtener información descriptiva sobre la población a partir de la cual se extrajo la muestra y comprobar ciertas hipótesis sobre esa población. En esta sección se discute el primer objetivo: resumir los datos recogidos sobre una sola variable de tal manera que describa mejor a la población más grande y no observada.

Cuando el valor de la variable propia de cierto individuo tiene más probabilidades de caer más cerca de la media (promedio) respecto de todos los sujetos de la población que se estudia, y es probable también que se encuentre por arriba y debajo de la media, la *media* y la *desviación estándar* para las observaciones de la muestra describen la ubicación y la dimensión de la variabilidad entre los miembros de la población. Cuando es más probable que el valor de la variable no caiga por debajo (o arriba) de la media, se deben presentar la *mediana* y los valores de cuando menos otros dos *percentiles*.

Para comprender estas reglas, supóngase que se observa a *todos* los miembros de la población, no sólo a una muestra limitada (representativa en condiciones ideales) como sucede en un experimento.

Por ejemplo, si se desea estudiar la talla de los marcianos sin adivinar, se visita Marte y se mide a la población completa (a todos los 200). En la figura 2-1 se muestran los resultados; se redondea la talla de cada marciano hasta el siguiente centímetro y se la representa con un círculo. Existe así una *distribución* de tallas de la población de marcianos. La mayor parte de ellos mide 35 a 45 cm de altura y muy pocos (10 de cada 200) 30 cm o menos, o 50 cm o más.

Una vez que se concluye este proyecto y se demuestra la metodología, se somete una propuesta para medir la talla de los venusinos. El antecedente del trabajo productivo asegura un patrocinio y entonces se obtienen las medidas. Con el mismo método conservador se mide la talla de *todos* los 150 venusinos. En la figura 2-2 se muestran las tallas de la población completa de Venus y se utiliza la misma presentación que en la figura 2-1. Al igual que en los marcianos, existe una distribución de tallas entre los miembros de la población y los venusinos miden alrededor de 15 cm; casi todos tienen más de 10 cm y menos de 20 cm.

Al comparar las figuras 2-1 y 2-2 se observa que los venusinos son más bajos que los marcianos y que la variabilidad de talla dentro de la población de los venusinos es menor. Mientras que casi todas las tallas de los marcianos (194 de 200) cayeron dentro de un límite de 20 cm (entre 30 y 50 cm), el límite de los venusinos (144 de 150) es de sólo

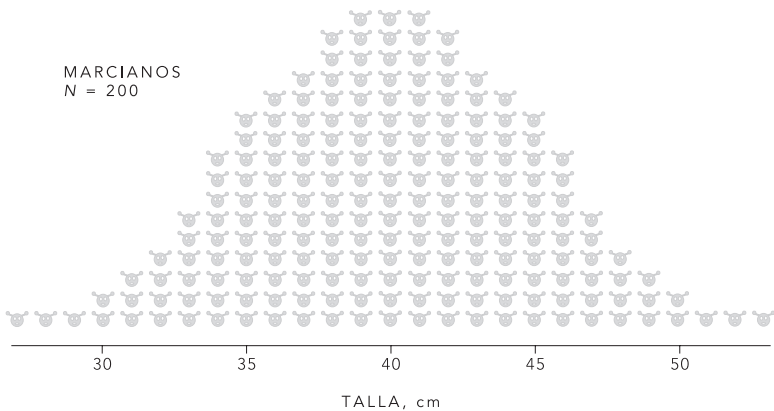


Figura 2-1 Distribución de las tallas de 200 marcianos en la que la talla de cada marciano está representada por un solo punto. Nótese que cualquier marciano posee más probabilidades de tener una talla cercana a la media de la población (40 cm) y las mismas probabilidades de ser más bajo o más alto que el promedio.

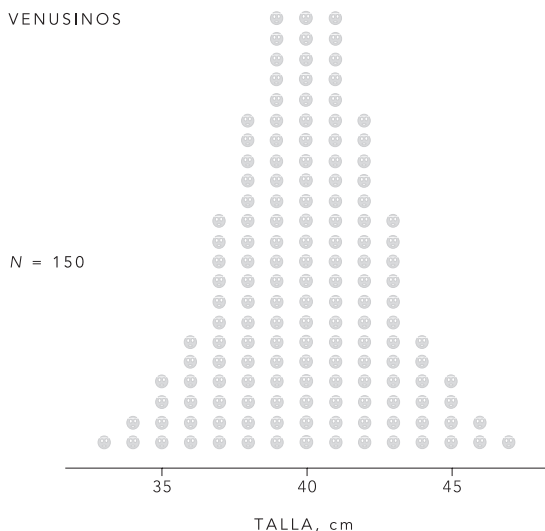


Figura 2-2 Distribución de las tallas de 150 venusinos. Obsérvese que aunque la talla promedio y la dispersión de las tallas alrededor de la media difieren de las de los marcianos (fig. 2-1), ambas tienen un aspecto semejante con forma de campana.

10 cm (10 a 20 cm). Pese a estas diferencias, las dos poblaciones poseen similitudes notorias. En ambas, cualquier miembro tiene más probabilidades de encontrarse más lejos que cerca de la media de la población y también es probable que sean más bajos o altos que el promedio. De hecho, no obstante las diferencias del volumen de la población, la talla promedio y la variabilidad, las *morfologías* de las distribuciones de las alturas de los habitantes de ambos planetas son casi idénticas. ¡Éste es un resultado sorprendente!

Ahora es posible reducir esta información a unos cuantos números, llamados *parámetros* de la distribución. Puesto que las morfologías de ambas distribuciones son similares, sólo es necesario describir la manera en que difieren; para ello se anotan la *media* de la talla y la *variabilidad* de las tallas alrededor de la media.

LA MEDIA

Para indicar la ubicación a lo largo de la escala de tallas, la *media de población* se define como la talla promedio de todos los miembros de la

población. Muchas veces las medias de población se expresan con una μ , que es la letra griega mu. Cuando la población está formada por miembros definidos:

$$\text{Media de la población} = \frac{\text{suma de valores (p. ej., tallas) para cada miembro de la población}}{\text{número de miembros de la población}}$$

La formulación matemática equivalente es:

$$\mu = \frac{\sum X}{N}$$

donde Σ , la letra griega sigma mayúscula, indica la suma del valor de la variable X para todos los miembros N de la población. Si se aplica esta definición a los datos de las figuras 2-1 y 2-2 se obtiene que la talla promedio de los marcianos es de 40 cm y la de los venusinos de 15 cm. Estas cifras resumen la conclusión cualitativa de que la distribución de talla de los marcianos es mayor que la de los venusinos.

MEDIDAS DE VARIABILIDAD

A continuación se requiere una medida de dispersión de la media. Un valor que se encuentra a una distancia igual, por arriba o debajo de la media, debe contribuir en la misma medida al índice de variabilidad, aunque en un caso la desviación de la media sea positiva y en el otro negativa. Elevar un número al cuadrado lo hace positivo, de manera que para describir la variabilidad de una población en la media se anota la *desviación promedio al cuadrado de la media*. Esta desviación promedio al cuadrado de la media es más grande cuanto mayor es la variabilidad entre los miembros de la población (compárese a los marcianos y venusinos). Se conoce como *varianza de población* y se expresa con el signo σ^2 , que es la letra sigma minúscula al cuadrado. La definición precisa de las poblaciones formadas por individuos definidos se expresa como sigue:

$$\text{Varianza de población} = \frac{\text{suma de (valor propio de un miembro de la población} - \text{media de población})^2}{\text{número de miembros de la población}}$$

La fórmula matemática equivalente es:

$$\sigma^2 = \frac{\Sigma(X - \mu)^2}{N}$$

Nótese que las unidades de la varianza corresponden al cuadrado de las unidades de la variable estudiada. De manera específica, la varianza de la talla de los marcianos es de 25 cm² y la de los venusinos de 6.3 cm². Estas cifras resumen la conclusión cualitativa de que existe una mayor variabilidad en las tallas de los marcianos en comparación con los venusinos.

Puesto que suele ser difícil visualizar las varianzas, es más frecuente presentar la raíz cuadrada de la varianza, que puede llamarse *raíz cuadrada de la desviación promedio al cuadrado de la media*. Este nombre es complicado, de manera que se le ha denominado tan sólo *desviación estándar s*. En consecuencia, por definición:

Desviación estándar de la población

$$\begin{aligned} &= \sqrt{\text{varianza de la población}} \\ &= \sqrt{\frac{\text{suma de (valor propio de un miembro de la población - media de población)}^2}{\text{número de miembros de la población}}} \end{aligned}$$

o, en términos matemáticos:

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{\frac{\Sigma(X - \mu)^2}{N}}$$

donde los símbolos se definen como antes. Obsérvese que la desviación estándar tiene las mismas unidades que las observaciones originales. Por ejemplo, la desviación estándar de las tallas de los marcianos es de 5 cm y la de los venusinos de 2.5 cm.

DISTRIBUCIÓN NORMAL

En el cuadro 2-1 se resumen los descubrimientos sobre los marcianos y venusinos. Los tres números del cuadro ofrecen una gran cantidad de información: tamaño de la población, talla promedio y variación de las tallas respecto de la media. La distribución de las tallas en ambas planetas

Cuadro 2-1 Parámetros poblacionales para las tallas de los marcianos y venusinos

	Tamaño de la población	Media de la población, cm	Desviación estándar de la población, cm
Marcianos	200	40	5.0
Venusinos	150	15	2.5

tiene una morfología similar, de modo que *alrededor de 68% de las tallas se incluye dentro de una desviación estándar de la media y cerca de 95% dentro de dos desviaciones estándar de la media*. Este patrón es tan frecuente que los matemáticos lo han estudiado y han encontrado que si la medida observada es la suma de varios factores aleatorios independientes pequeños, la medida resultante asume valores que se distribuyen de la misma manera que las tallas observadas en Marte y Venus. Esta distribución se conoce como *distribución normal (o distribución de Gauss)*.

La talla ante cualquier valor de X es:

$$\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{X - \mu}{\sigma}\right)^2\right]$$

Nótese que la distribución está del todo definida por la media de población μ y la desviación estándar de la población σ . Por lo tanto, la información que se proporciona en el cuadro 2-1 no es sólo un buen resumen de los datos, sino que constituye *toda* la información necesaria para describir a la población por completo *si la distribución de los valores sigue una distribución normal*.

PERCENTILES

Una vez incorporados estos avances teóricos, el patrocinio se renueva y ahora se propone no sólo medir la talla de los habitantes de Júpiter sino además calcular la media y la desviación estándar de las tallas de esos individuos. Los datos resultantes muestran que la talla promedio es de 37.6 cm y la desviación estándar de las tallas de 4.5 cm. Si se compara con el cuadro 2-1, los habitantes de Júpiter tienen una altura muy similar a la de los marcianos, puesto que estos dos parámetros especifican por completo una distribución normal.

Sin embargo, la distribución real de las tallas en Júpiter es distinta. La figura 2-3A muestra que, a diferencia de los sujetos que habitan en

los otros dos planetas, en los residentes de Júpiter la probabilidad de que la talla se encuentre por arriba y debajo del promedio no es igual; la distribución de la talla de los miembros de la población ya no es simétrica sino *oblicua*. Los pocos individuos que son mucho más altos que los demás incrementan la media y la desviación estándar, de tal forma que se tiende a pensar que la mayor parte de las tallas y su variabilidad son mayores de lo que en realidad son. De forma específica, la figura 2-3B muestra una población de 100 sujetos cuyas tallas se distribuyen apega-

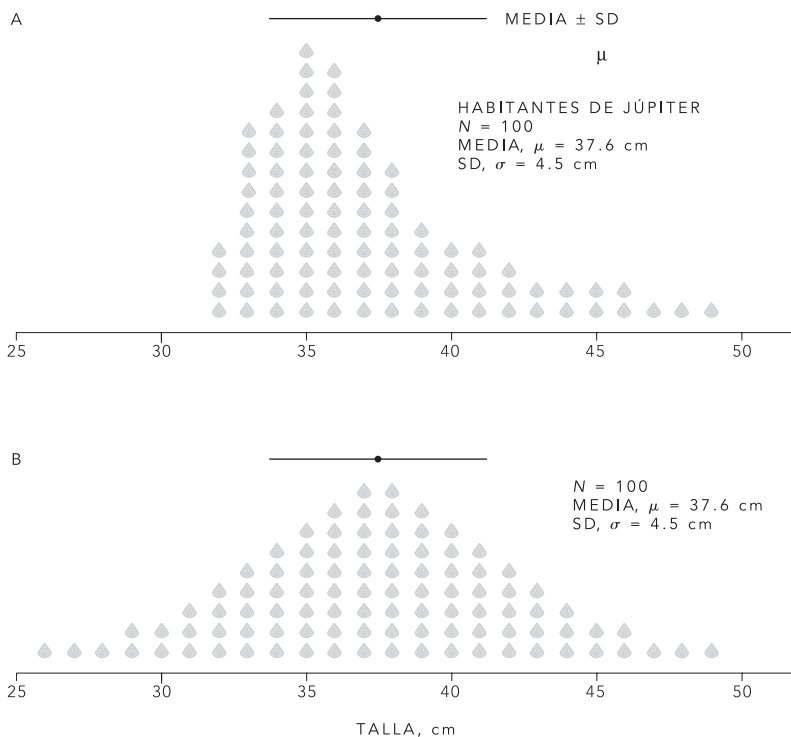


Figura 2-3 Cuando los valores de una población no tienen una distribución simétrica alrededor de la media, publicar la media y la desviación estándar puede dar una impresión errónea acerca de la distribución de los valores poblacionales. En **A** se muestra la distribución verdadera de las tallas de los 100 habitantes de Júpiter (nótese que se inclina hacia las tallas superiores). En **B** se observa una población de distribución normal que consta de 100 miembros y la misma media y desviación estándar que en **A**. Pese a que la media y la desviación estándar son iguales, la distribución de las tallas en ambas poblaciones es muy distinta.

das a una distribución normal o de Gauss con la misma media y desviación estándar que los 100 habitantes de Júpiter en la figura 2-3A. Es muy distinta. Por consiguiente, aunque se puede calcular la media y la desviación estándar de las tallas de los habitantes de Júpiter (o de cualquier población), estas dos cifras no resumen la distribución de las tallas con la misma efectividad que cuando las tallas seguían una distribución normal.

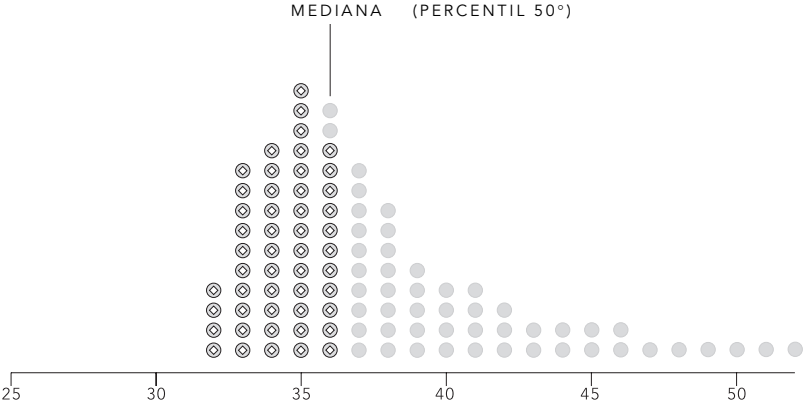
El método que describe mejor estos resultados consiste en presentar la *mediana*. Esta última es el valor en el que cae la mitad de los miembros de la población. La figura 2-4A muestra que la mitad de los residentes de Júpiter mide menos de 36 cm; 36 cm es la mediana. Puesto que 50% de la población cae por debajo de la mediana, también se conoce como *percentil 50*.

Es fácil calcular la *mediana* y otros *percentiles*. En primer lugar hay que obtener una lista ordenada de las observaciones n . La mediana, que es el valor que define la mitad inferior de las observaciones, es tan sólo la observación $(n + 1)/2$. Cuando aparecen números impares en las observaciones, la mediana se incluye en alguna de estas observaciones. Por ejemplo, si existen 27 observaciones, la mediana es $(27 + 1)/2 =$ observación 14° (enumerada de menor a mayor). Cuando el número de observaciones es par, la mediana se halla entre dos observaciones. Por ejemplo, si existen 40 observaciones, la mediana es $(40 + 1)/2 =$ observación 20.5°. Puesto que no existe una observación 20.5°, se toma el promedio de las observaciones 20 y 21°.

Los demás puntos de percentiles se definen en forma análoga. Por ejemplo, el punto del percentil 25°, que es el punto que define el cuarto inferior de las observaciones, corresponde sólo a la observación $(n + 1)/4$. De nueva cuenta, si la cifra cae entre dos observaciones, se toma el promedio de las dos observaciones contiguas. En general, el punto del percentil p es la observación $(n + 1)/(100/p)$.

Para proporcionar algún indicio de la dispersión de tallas en la población, se anota el valor que separa al 25% inferior (más bajo) de la población del resto y el valor que separa al 75% más bajo de la población del resto. Estos dos puntos se denominan puntos de los *percentiles 25 y 75*, respectivamente. Para los habitantes de Júpiter, la figura 2-4B muestra que estos percentiles son de 34, 36 y 40 cm. Si bien estos tres números (los puntos de los percentiles 25, 50 y 75; 34, 36 y 40 cm) no describen con precisión la distribución de las tallas, sí indican los límites de estatura y la presencia de escasos habitantes muy altos y no muchos bajos.

A



B

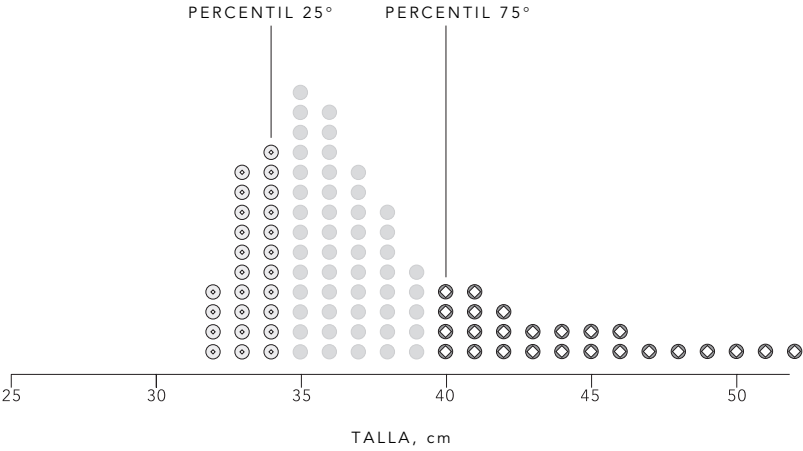


Figura 2-4 Una manera de describir la distribución sesgada consiste en emplear percentiles. La mediana es el punto que divide a la población a la mitad. En **A** se observa que la mediana de la talla en Júpiter es de 36 cm. En **B** se reconocen los percentiles 25 y 75°, que son los puntos que ubican a los cuartos inferior y superior de las tallas, respectivamente. Que el percentil 25° se halle más cerca de la mediana que el 75° indica que la distribución se inclina hacia los valores más elevados.

A pesar de que estos percentiles se utilizan con frecuencia, también pueden presentarse los puntos de percentiles 5 y 95° o, de igual forma, los puntos de percentiles 5–, 25–, 50–, 75– y 95–.

Una manera acertada de conocer qué tan cerca se encuentra una población de la distribución normal consiste en calcular los percentiles. Recuerdese que en una población con una distribución normal de valores, cerca de 95% de los miembros queda dentro de dos desviaciones estándar de la media y alrededor de 68% dentro de una desviación estándar de la media. La figura 2-5 muestra que, para una distribución normal, los valores de los percentiles correspondientes son:

percentil 2.5	media – 2 desviaciones estándar
percentil 16	media – 1 desviación estándar
percentil 25	media – 0.67 desviación estándar
percentil 50 (mediana)	media
percentil 75	media + 0.67 desviación estándar
percentil 84	media + 1 desviación estándar
percentil 97.5	media + 2 desviaciones estándar

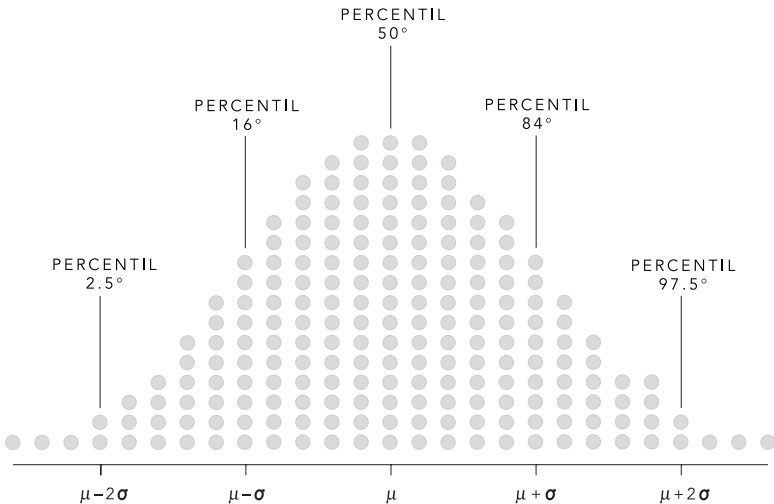


Figura 2-5 Puntos de los percentiles de la distribución normal.

Si los valores de los percentiles no difieren demasiado entre sí puede esperarse que, con base en la media y la desviación estándar, la distribución normal constituya una buena aproximación de la población verdadera y por lo tanto la media y la desviación estándar describen de manera adecuada a la población.

¿Por qué es importante que la distribución normal sea una buena aproximación? Porque muchos de los métodos estadísticos empleados para comprobar hipótesis (incluidos los que se describen en los capítulos 3, 4 y 9) exigen que la población tenga cuando menos una distribución normal para que las pruebas sean confiables. (En los caps. 10 y 11 se describen otras pruebas que no necesitan esta función.)

OBTENCIÓN DE DATOS

Hasta ahora, todo cuanto se ha hecho ha resultado exacto porque se ajusta a un método conservador de examinar a cada miembro de la población. Sin embargo, por lo general esto es imposible desde el punto de vista físico y sólo se puede examinar una *muestra* de n individuos tomada de la población con la esperanza de que sea representativa de la población completa. Si no se conoce a la población completa, no es posible conocer la media ni de la población μ ni de la desviación estándar σ de la población. No obstante, sí es factible calcularlas a partir de la muestra; empero, para hacerlo la muestra debe ser “representativa” de la población de la que se obtiene.

Muestras aleatorias

Todos los métodos estadísticos se han ideado con base en la presuposición de que los individuos de la muestra representan una *muestra aleatoria* de la población original (no estudiada). En una muestra aleatoria *cada miembro de la población tiene las mismas probabilidades de ser seleccionado para la muestra*. Esta suposición se debe cumplir para que los resultados de muchos de los métodos aquí descritos sean confiables.

La manera más directa de crear una muestra aleatoria simple es obtener una lista de cada miembro de la población que se desee estudiar, numerarla de 1 a N (donde N es el número de miembros de la población) y luego utilizar un *generador informático de números aleatorios* para seleccionar a los n individuos para la muestra. En el cuadro 2-2 figuran 100 números aleatorios del 1 al 150 creados con un generador de núme-

ros aleatorios. Cualquier número tiene las mismas posibilidades de aparecer y no existe ninguna relación entre los números adyacentes.

Este cuadro se puede utilizar para seleccionar una muestra aleatoria de venusinos de la población que se muestra en la figura 2-2. Para hacerlo, se enumera a los venusinos del 1 al 150, primero con el individuo de la extrema izquierda en la figura 2-2, que recibe el número 1; los siguientes dos sujetos en la segunda columna de la figura 2-2 reciben los números 2 y 3, los individuos de la siguiente columna los números 4, 5, 6 y 7, hasta alcanzar al sujeto de la extrema derecha, al que se le asigna el número 150. Para obtener una muestra aleatoria simple de seis venusinos a partir de esta población, se toman los primeros seis números del cuadro (2, 101, 49, 54, 30 y 137) y se selecciona a las personas correspondientes. En la figura 2-6 se muestra el resultado de este proceso. (Cuando un número se repite, como sucede con los dos setes de la primera columna del cuadro 2-2, sólo se omiten los números repetidos puesto que el individuo correspondiente ya se ha seleccionado.)

Cuadro 2-2 Cien números aleatorios entre 1 y 150

2	135	4	138	57
101	26	116	131	77
49	99	146	137	129
54	83	4	121	129
30	102	7	128	15
137	85	71	114	7
40	67	109	34	123
6	23	120	6	72
112	7	131	58	38
74	30	126	47	79
108	82	96	57	123
55	32	16	114	41
7	81	81	37	21
4	52	131	62	7
7	38	55	102	5
37	61	142	42	8
116	5	41	111	109
76	83	51	37	40
100	82	49	11	93
83	146	42	50	35

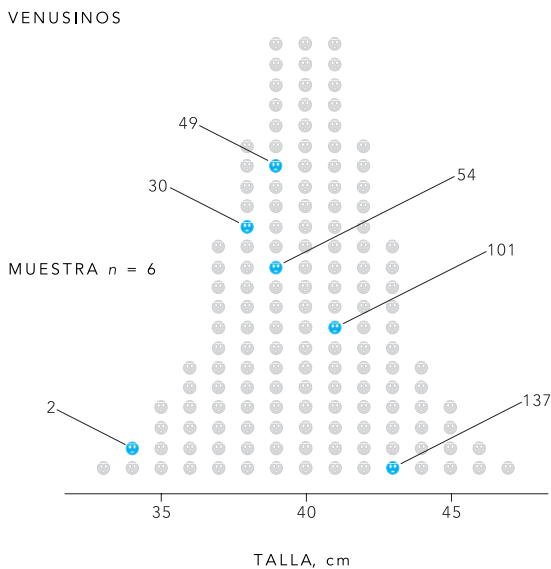


Figura 2-6 Para seleccionar de manera aleatoria a $n = 6$ venusinos, se numera a la población completa de $N = 150$ venusinos de 1 a 150, al principio con el primer individuo en la extrema izquierda de la población, que es el número 1. A continuación se seleccionan seis números aleatorios a partir del cuadro 2-2 y a los individuos correspondientes de la muestra que se mantendrán bajo observación.

Es posible crear una segunda muestra aleatoria si se continúa en el cuadro y se empieza con la séptima entrada, 40, o si se comienza en otra columna. Lo importante es no utilizar de nueva cuenta cualquier secuencia de miembros aleatorios ya empleada para seleccionar una muestra. (En la práctica quizá se use un generador informático de números aleatorios, que de manera automática crea secuencias de números aleatorios que son independientes de las demás secuencias generadas.) De esa manera se asegura que cualquier miembro de la población tenga las mismas posibilidades de ser seleccionado para la muestra.

La lista de los miembros de la población a partir de la cual se obtiene la muestra aleatoria se conoce como *marco de muestreo*. Algunas veces es posible obtener esta lista (p. ej., una lista de las personas hospitalizadas cierto día en determinada institución), pero es difícil. Cuando no se dispone de una lista, los investigadores utilizan otras técnicas para crear una muestra aleatoria, como marcar números telefónicos al azar

para realizar encuestas de opinión pública o seleccionar de modo aleatorio ubicaciones geográficas en los mapas. La manera como se construye el marco de muestreo tiene gran relevancia potencial en relación con la forma de extrapolar los resultados del estudio a las demás personas no incluidas en la muestra.*

El método descrito se conoce como *muestra aleatoria simple*. En los diseños más complejos, sobre todo en las investigaciones o estudios clínicos extensos, los investigadores emplean en ocasiones *muestras aleatorias estratificadas* en las que primero dividen a la población en diversos subgrupos (p. ej., por sexo, raza o situación geográfica) y luego construyen muestras aleatorias simples dentro de cada subgrupo (estrato). Se recurre a esta técnica cuando el número de personas en las diversas subpoblaciones es variable, de tal modo que la obtención de una muestra de tamaño apropiado en los subgrupos más pequeños ameritaría recoger más datos de los que se necesitan en las subpoblaciones más grandes si se obtuviera la muestra en forma aleatoria simple. La estratificación abate los costos de la obtención de muestras al reducir el tamaño de la muestra total necesaria para conseguir la precisión deseada en los resultados, pero complica el análisis de los datos. La necesidad básica de crear una muestra aleatoria en la que cada miembro de cada subpoblación (estrato) tenga las mismas posibilidades de ser seleccionado es la misma que en la muestra aleatoria simple.

Sesgos

La razón principal por la que se obtiene una muestra aleatoria —ya sea una muestra simple o una estratificada más compleja— es la de evitar los *sesgos* al seleccionar a los individuos que comprenden la muestra. El sesgo es la diferencia sistemática entre las características de los miembros de la muestra y la población de la que se obtuvo.

Los sesgos se introducen de forma deliberada o por accidente. Por ejemplo, supóngase que existe un interés por describir la distribución de la edad de la población. La forma más sencilla de obtener la muestra consiste en seleccionar tan sólo a las personas cuya edad se medirá a partir de los individuos de la clase de bioestadística. El problema con esta *muestra de conveniencia* radica en que excluye a todos los que no tie-

*Este tema se trata otra vez en el capítulo 12 y se destaca de manera específica la investigación clínica enseñada en los centros médicos académicos.

nen la edad suficiente para aprender bioestadística o a los que ya son demasiado mayores para hacerlo. El resultado obtenido de esta muestra de conveniencia tal vez subestima la edad promedio de las personas y la magnitud de las variaciones en esa población. También es posible introducir sesgos al asignar en forma selectiva a los sujetos en un grupo u otro. Por ejemplo, cuando se realiza un experimento para comparar un fármaco nuevo con el tratamiento convencional, es posible introducir un sesgo en los resultados si se asigna a las personas más enfermas al grupo que recibirá el tratamiento convencional, cuando se espera que el resultado sea peor que el de los individuos que no se encontraban tan graves y que recibieron el nuevo tratamiento. Las muestras aleatorias protegen contra estos dos tipos de sesgos.

También es posible introducir sesgos cuando existe un error sistemático en el dispositivo de medición, como sucede cuando el cero en una báscula portátil es demasiado alto o bajo, de modo que cualquier medida queda por arriba o debajo del peso real.*

Las personas que realizan o notifican las mediciones, cuando desean o creen que el tratamiento bajo aprobación es o no superior al grupo testigo o al tratamiento convencional, son otra fuente de sesgos. Con frecuencia, en particular en la investigación clínica, existe cierta censura al efectuar y notificar las mediciones. Si el investigador desea que el resultado del estudio sea uno u otro, siempre existe la posibilidad de que interprete los resultados demasiado reducidos en un grupo y demasiado elevados en el otro.

Para evitar este sesgo de medición se mantiene a la persona que la realiza a *ciegas* respecto del tipo de tratamiento que originó los resultados bajo medición. Póngase por caso la comparación de la eficacia de dos endoprótesis (pequeñas sondas que se introducen en las arterias) para mantener abiertas las arterias coronarias (arterias del corazón). Para que las mediciones se efectúen a ciegas, la persona que interpreta los resultados sobre el tamaño de las arterias no debe saber si los resultados provienen de una persona que pertenece al grupo testigo (no sometido al procedimiento de la endoprótesis) o qué tipo de dispositivo se utilizó en determinado paciente.

Otro tipo de sesgo es el que resulta del *efecto placebo*, esto es, la tendencia de las personas a manifestar un cambio de la enfermedad al

*Para los fines de este libro se presupone que las medidas carecen de sesgos. Los errores aleatorios vinculados con este proceso de medición se absorben en otros elementos aleatorios relacionados con la obtención de muestras.

recibir un tratamiento, aunque la terapéutica no tenga efectos biológicos. Por ejemplo, casi 33% de los sujetos a los que se inyecta una sustancia inerte, pero que ellos creen que se trata de un anestésico, experimentó una atenuación del dolor dental. Para reducir este efecto en los experimentos clínicos se administra muchas veces placebo a un grupo para que piense que recibe el tratamiento. Algunos ejemplos de placebos son la inyección de solución salina, una píldora de azúcar o la práctica de una incisión quirúrgica y su cierre sin realizar ningún procedimiento específico en el órgano lesionado. Si se omite el testigo con placebo, los resultados de un experimento se pueden sesgar en grado considerable en favor del tratamiento.* El sujeto del experimento tampoco debe saber si recibe placebo o tratamiento activo. Cuando esto sucede se encuentra a *ciegas*.

En los casos en que ni el investigador ni el sujeto saben quién recibió el tratamiento, el estudio se conoce como *doble ciego*. Por ejemplo, en los estudios doble ciego de fármacos se asigna tratamiento aleatorio y ni el sujeto ni la persona que administró el fármaco y mide los resultados saben si el sujeto recibió un medicamento activo o un placebo. Los agentes se suministran sólo con un código que los identifica. Este código se conoce hasta que se obtienen todos los datos.

Experimentos y estudios de observación

Existen dos formas de obtener datos: *experimentos* y *estudios de observación*. Los primeros permiten inferir conclusiones más sólidas que los segundos, pero a menudo sólo es posible realizar estos últimos.

En un *experimento*, el investigador selecciona a los individuos a partir de la población de interés (mediante un marco de muestreo adecuado); con posterioridad asigna a algunos sujetos a ciertos *grupos terapéuticos*, aplica los tratamientos y cuantifica las variables de interés. Los estudios clínicos farmacológicos en los que las personas reciben de forma aleatoria un tratamiento convencional o un fármaco nuevo son experimentos biomédicos comunes. La única diferencia sistemática entre los diversos grupos terapéuticos es el propio tratamiento, de tal modo que es posible confiar en que la terapéutica *indujo* las diferencias observadas.

No siempre es posible o ético seleccionar a los individuos y asignarles al azar diversas situaciones experimentales. En un *estudio de ob-*

*En el capítulo 12 se describe con detalle el efecto placebo.

servación, el investigador selecciona a los sujetos a partir de la población de estudio, mide las variables de interés y por último asigna a las personas de la muestra a distintos grupos de acuerdo con otras características de interés. Los epidemiólogos han comparado el índice de cáncer pulmonar y cardiopatía entre las personas que no fuman, pero cuyos cónyuges o colaboradores sí lo hacen, con el índice observado en los que no fuman y viven en un ambiente exento de humo. Estos estudios demuestran que el índice de cáncer pulmonar y cardiopatía es mayor entre los individuos expuestos al tabaquismo secundario, por lo que se concluye que el tabaquismo pasivo incrementa el riesgo de padecer estas afecciones (fig. 2-7A).

No obstante, al llevar a cabo un estudio de observación, es posible dudar que la relación observada en los datos no sea consecuencia de un

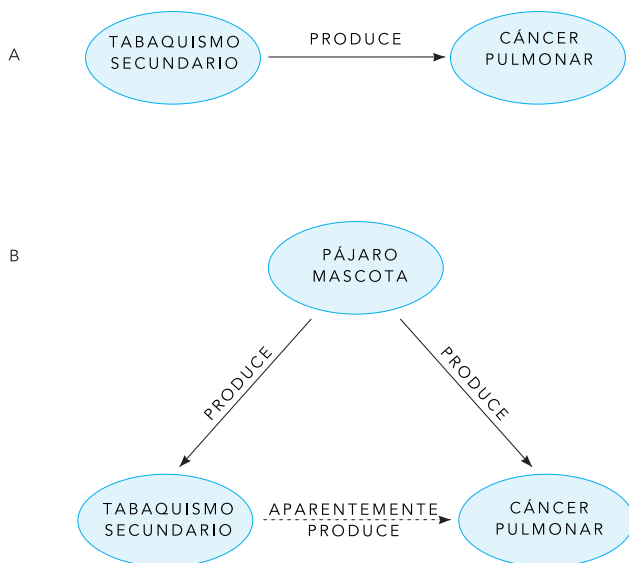


Figura 2-7 En **A** se muestra la situación que existiría si el tabaquismo secundario causara cáncer pulmonar. En **B** se ilustra la situación que habría si, tal y como lo sugiere un asesor de la industria del tabaco, las personas expuestas al tabaquismo secundario tuvieran más probabilidades de tener pájaros y esas aves propagaran enfermedades que produjeran cáncer pulmonar, siempre que no existiera conexión alguna entre el tabaquismo secundario y el cáncer pulmonar. Puesto que tener un pájaro estaría ligado al tabaquismo secundario y al cáncer pulmonar, esta *variable desconcertante* (no observada) haría parecer que el tabaquismo secundario causa cáncer pulmonar cuando, en realidad, no existe relación alguna.

nexo causa-efecto entre ambas variables (en este caso, que el tabaquismo secundario provoque cáncer pulmonar), sino que exista alguna *variable desconcertante* que tiene una relación causal con las otras dos variables y da lugar a la existencia de una vinculación aparente entre ambas (fig. 2-7B). Por ejemplo, un consultor de la industria del tabaco afirma que las personas que no fuman y están casadas con un fumador tienen más probabilidades de tener pájaros y que las aves diseminan enfermedades que elevan el riesgo de padecer cáncer pulmonar.*

La única manera de excluir por completo la posibilidad de variables desconcertantes consiste en realizar un estudio clínico aleatorio en el que los no fumadores se seleccionen al azar de la población y se los asigne también al azar para que se casen con otros no fumadores o fumadores y luego se vigilen durante varios años para observar quién padece problemas cardíacos o cáncer pulmonar. (Puede pensarse que la posesión de pájaros se distribuiría de manera aleatoria entre las personas elegidas para casarse con no fumadores o fumadores.) Este tipo de experimento jamás se podría realizar.

Sin embargo, puede concluirse que existe una relación causal entre la exposición a determinado elemento (como el tabaquismo secundario) y un resultado (como el cáncer pulmonar) a partir de un estudio de observación. Para hacerlo se necesitan estudios que respalden las variables desconcertantes conocidas, ya sea a través de un diseño experimental que separe a los individuos con base en el efecto de la variable desconcertante (al estratificar a la variable desconcertante) o bien mediante el control de sus efectos por medio de técnicas estadísticas más avanzadas[†] y con la consideración de otra evidencia experimental que ayude a explicar los mecanismos biológicos que suscitan la enfermedad. Estas consideraciones han provocado que numerosos científicos acreditados y autoridades sanitarias concluyan que el tabaquismo secundario origina cáncer pulmonar y cardiopatía.

Las técnicas estadísticas para analizar los datos recogidos de los experimentos y estudios de observación son las mismas. La diferencia yace en la manera de interpretar los resultados, sobre todo el grado de confianza concedido a la palabra “causa”.

*A. Gardiner y P. Lee, “Pet Birds and Lung Cancer”, *BMJ*. **306(6869)**:60,1993.

[†]Para mayores detalles sobre los métodos estadísticos para regular las variables desconcertantes, véase S. A. Glantz y B. K. Slinker, *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance*, 2ª ed., New York: McGraw Hill, 2001, Chapter 12: Regression with a Qualitative Dependent Variable.

Estudios clínicos aleatorizados

El *estudio clínico aleatorizado* es el método de elección para evaluar tratamientos, puesto que evita los sesgos de selección que contaminan a los estudios de observación. Este tipo de estudio constituye un ejemplo de lo que los estadísticos llaman *estudio experimental*, dado que el investigador manipula en forma activa el tratamiento de interés, lo que permite deducir conclusiones mucho más firmes que las inferidas a partir de los estudios de observación en relación con el efecto terapéutico. En las ciencias físicas y los estudios en animales de las ciencias biológicas casi siempre se emplean estudios experimentales, pero éstos son menos comunes cuando el estudio incluye a seres humanos.

La aleatorización reduce los sesgos que aparecen en los estudios de observación y, puesto que los estudios clínicos son *prospectivos*, nadie sabe lo que resultará. Este hecho reduce además la posibilidad de que se produzcan sesgos. Quizá por estas razones, los estudios clínicos aleatorizados demuestran con frecuencia que los tratamientos tienen muy poca o ninguna utilidad, aunque los estudios de observación sugieran que son eficaces.*

Entonces, ¿por qué no se someten todos los tratamientos a un estudio clínico aleatorizado? Una vez que algo forma parte de la práctica médica aceptada —aunque lo hiciera sin demostrar en forma objetiva su utilidad— es muy difícil convencer a los pacientes y sus médicos de participar en un estudio que los obliga a diferir el tratamiento. En segundo lugar, los estudios clínicos aleatorizados siempre son prospectivos; el sujeto reclutado para un estudio se debe vigilar durante cierto tiempo, a menudo varios años. No obstante, las personas se mudan, pierden interés o mueren por razones ajenas al estudio. En un estudio clínico aleatorizado, seguir el rastro de las personas constituye una tarea muy difícil.

Además, con el fin de obtener a suficientes pacientes para que la muestra sea relevante, muchas veces es necesario recurrir a varios grupos en distintas instituciones participantes. Si bien esto es divertido para las personas que encabezan el estudio, es sólo una tarea más para los sujetos que colaboran en las instituciones. Estos factores se combinan para incrementar el costo y el grado de dificultad de los estudios clínicos aleatori-

*Para cotejar una descripción sencilla y consagrada del lugar que ocupan los estudios clínicos aleatorizados en los conocimientos clínicos de utilidad, además de una descripción del fragmento mínimo de la práctica médica aceptada cuya utilidad no se ha demostrado, véase A. K. Cochran, *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services*, Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, 1972.

zados. Con todo, cuando se llevan a cabo, ofrecen las respuestas más definitivas a las interrogantes sobre la eficacia de las diversas terapéuticas.

CÓMO CALCULAR LA MEDIA Y LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE UNA MUESTRA

Una vez que se recoge una muestra aleatoria de la población estudiada, es posible utilizar la información de esa muestra con la finalidad de calcular las características de la población de fondo. El cálculo de la media de la población se conoce como *media de la muestra* y se define de manera análoga a la media de la población:

$$\text{Media de la muestra} = \frac{\text{suma de valores (p. ej., tallas) de cada observación en la muestra}}{\text{número de observaciones en la muestra}}$$

La fórmula matemática equivalente es:

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

donde la línea sobre la X indica que constituye la media de las observaciones n de X .

El cálculo de la desviación estándar de la población se denomina *desviación estándar de la muestra* s y se define por:

Desviación estándar de la muestra

$$= \sqrt{\frac{\text{suma de (valor de la observación en la muestra - media de la muestra)}^2}{\text{número de observaciones en la muestra} - 1}}$$

o, en forma matemática:*

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

*Las ecuaciones de este libro se presentan de la manera que sea más sencilla para comprender los conceptos estadísticos. A menudo se muestra el equivalente matemático que resulta más adecuado para la informática. Estas formas se encuentran tabuladas en el Apéndice A.

(La desviación estándar también se conoce con las siglas SD.) La definición de la desviación estándar de la muestra, s , difiere de la definición de la desviación estándar de la población σ de dos formas: a) la media de la población μ se ha sustituido por el cálculo, la media de la muestra \bar{X} , y b) se calcula la desviación “promedio” al cuadrado de una muestra al dividir entre $n - 1$ en lugar de n . La razón por la que se divide entre $n - 1$ requiere n argumentos matemáticos de consideración, pero por ahora basta el siguiente razonamiento: la muestra jamás revela la misma variabilidad de la población completa y al dividir entre $n - 1$ en lugar de n se compensa la tendencia resultante de la desviación estándar de la muestra a subestimar la desviación estándar de la población.

En conclusión, si se presupone que la muestra se obtuvo a partir de una distribución normal, se resumen los datos con una media y una desviación estándar de la muestra, que son los mejores cálculos de la media y la desviación estándar de la población, puesto que estos parámetros definen en su totalidad la distribución normal. No obstante, cuando existe evidencia de que la población estudiada no tiene una distribución normal, se resumen los datos con la mediana y los percentiles superior e inferior.

¿QUÉ TAN VALIOSOS SON ESTOS CÁLCULOS?

La media y la desviación estándar que se infieren con base en una muestra aleatoria son cálculos de la media y la desviación estándar de la población completa a partir de la cual se obtuvo la muestra. La muestra aleatoria específica usada para calcular estas estadísticas no tiene nada especial y las diferentes muestras aleatorias proporcionan cálculos distintos de la media verdadera y la desviación estándar de la población. Para cuantificar la precisión de estas operaciones se calculan sus *errores estándar*. En cualquier estadística es posible calcular el error estándar, pero aquí sólo se describe el *error estándar de la media*. Esta estadística mensura la certeza con la que la media calculada con base en una muestra aleatoria evalúa la media verdadera de la población a partir de la cual se tomó la muestra.

¿Cuál es el error estándar de la media?

La figura 2-8A muestra la misma población de tallas de los marcianos. Puesto que ya se conoce la talla de cada marciano, se utiliza este ejemplo para explorar la precisión de las estadísticas calculadas a partir de una muestra aleatoria para describir a la población completa. Supóngase que se toma una muestra aleatoria de 10 marcianos a partir de la po-

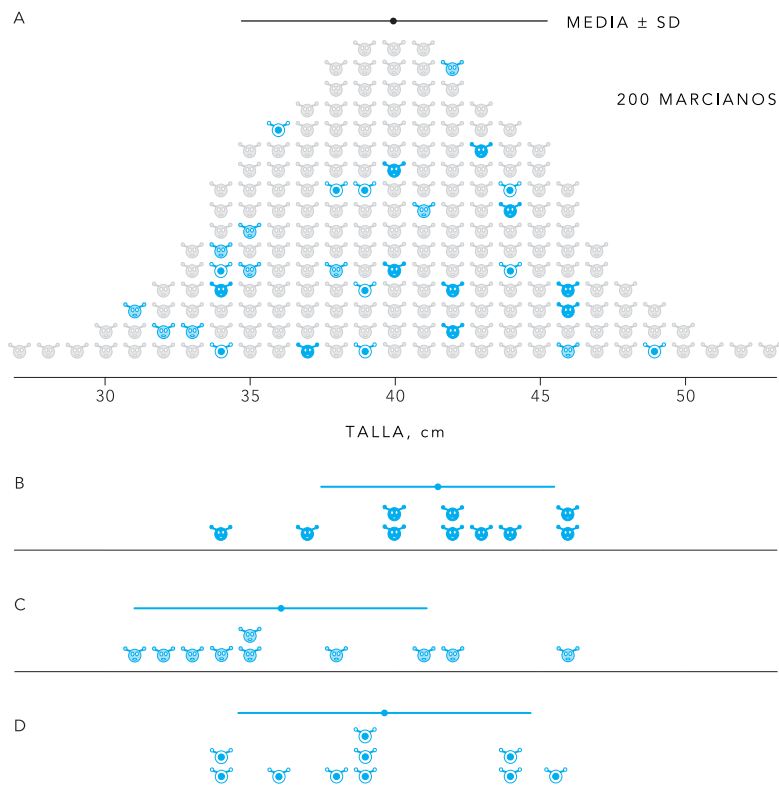


Figura 2-8 Si se trazan tres muestras distintas de 10 miembros, cada una obtenida a partir de una sola población, se obtendrían tres resultados diferentes de la media y la desviación estándar.

blación total de 200, y a continuación se calcula la media y la desviación estándar de la muestra. Los 10 marcianos de la muestra están representados por figuras sólidas en la figura 2-8A. En la figura 2-8B se muestran los resultados de esta muestra aleatoria tal y como se publicarían en un artículo de una revista, además de la media de la muestra ($\bar{X} = 41.5$ cm) y la desviación estándar de la muestra ($s = 3.8$ cm). Estos valores son similares, mas no iguales, a los de la media ($\mu = 40$ cm) y desviación estándar ($\sigma = 5$ cm) de la población.

Tal muestra no tiene nada de especial (después de todo, se obtuvo al azar), así que imagine una segunda muestra aleatoria de 10 marcianos

obtenida partir de la misma población de 200. La figura 2-8C destaca los resultados de esta muestra, con los marcianos correspondientes que comprenden a la muestra recogida en la figura 2-8A. Pese a que la media y la desviación estándar, de 36 y 5 cm, respectivamente, de esta segunda muestra aleatoria también son semejantes a la media de la desviación estándar de la población total, no son iguales. También son similares, pero no idénticas, a las de la primera muestra.

La figura 2-8D revela una tercera muestra aleatoria de 10 marcianos, que se observan en la figura 2-8A como círculos que contienen puntos. La media y la desviación estándar de esta muestra son de 40 y 5 cm, respectivamente.

Ahora es posible introducir un cambio importante en el énfasis. En lugar de concentrarse en la población de 200 marcianos, se examinan *las medias de las muestras aleatorias posibles de 10 marcianos*. Ya se reconocieron tres valores posibles de esta media, 41.5, 36 y 40 cm, y existen muchas más posibilidades. En la figura 2-9 se muestran estas tres medias mediante los mismos símbolos usados en la figura 2-8. Para comprender mejor la magnitud de la variabilidad en la media de las muestras de 10 marcianos, se tomarán otras 22 muestras aleatorias de 10 marcianos y se calculará la media de cada una. En la figura 2-9 éstas aparecen como figuras vacías.

¿Una vez que se recogen 25 muestras aleatorias de 10 marcianos se ha agotado a la población completa de 200 marcianos? No. Existen más

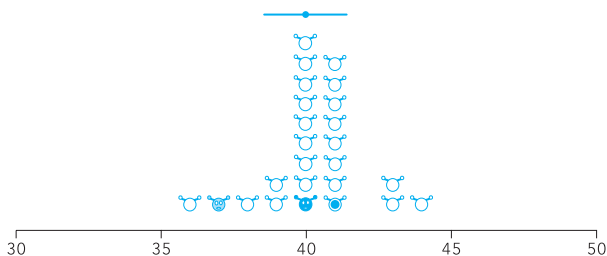


Figura 2-9 Si se trazan más y más muestras —cada una de 10 miembros— a partir de una sola población, al final se obtendría la población de todas las medias posibles de la muestra. Esta figura ilustra la media de 25 muestras de 10 marcianos obtenidas de la población de 200 marcianos que aparece en las figuras 2-1 y 2-8A. Las medias de las tres muestras que se delinean en la figura 2-8 están representadas por sus símbolos correspondientes. Esta nueva población de todas las medias posibles de la muestra tendrá una distribución normal pese a la naturaleza de la población original; su media será igual a la media de la población original; su desviación estándar se denomina error estándar de la media.

de 10^{16} maneras de seleccionar a 10 marcianos en forma aleatoria a partir de la población de 200 marcianos.

Obsérvese la figura 2-9. El conjunto de medias de las 25 muestras aleatorias de 10 marcianos tiene una distribución con forma de campana, que es similar a la distribución normal. Cuando la variable de interés es la suma de muchas otras variables aleatorias, su distribución tiende a ser normal, pese a la distribución de las variables utilizadas para formar la suma. La media de la muestra es solo una suma, de manera que su distribución tiende a ser normal y la aproximación mejora conforme crece la muestra. (Si la muestra se obtuviera a partir de una población de distribución normal, la distribución de la media de la muestra tendría una distribución normal no obstante el tamaño de ella.) Por lo tanto, tiene sentido describir los datos de la figura 2-9 y calcular su media y desviación estándar. El valor promedio de los 25 puntos en la figura 2-9 es el promedio de las medias de las 25 muestras, así que se representa como $\bar{X}_{\bar{X}}$. En consecuencia, la desviación estándar *es la de la media* de 25 muestras aleatorias de 10 marcianos, por lo que se representa como $\sigma_{\bar{X}}$. A partir de las fórmulas de la media y desviación estándar que ya se conocen, $\bar{X}_{\bar{X}} = 40$ cm y $\sigma_{\bar{X}} = 1.6$ cm.

El promedio de la media de la muestra $\bar{X}_{\bar{X}}$ es (dentro de cierto error de medición y redondeo) igual a la talla promedio μ de la población total de 200 marcianos a partir de la cual se obtuvieron las muestras aleatorias. Es un resultado sorprendente, puesto que $\bar{X}_{\bar{X}}$ *no* es la media de una muestra obtenida directamente a partir de la población original de 200 marcianos; $\bar{X}_{\bar{X}}$ es la media de 25 muestras aleatorias con un tamaño de 10 obtenidas a partir de la *población que consta de todos los valores posibles 10^{16} de la media de muestras aleatorias con tamaño de 10 y obtenidas a partir de la población original de 200 marcianos.*

¿Será $\sigma_{\bar{X}}$ igual a la desviación estándar σ de la población de 200 marcianos? No. En realidad es bastante menor; la desviación estándar del conjunto de muestras significa que $\sigma_{\bar{X}}$ es de 1.6 cm, mientras que la desviación estándar de la población total es de 5 cm. Así como la desviación estándar de la muestra original de 10 marcianos s es un cálculo de la variabilidad de la talla de los marcianos, $\sigma_{\bar{X}}$ es un cálculo de la *variabilidad de los valores posibles de la media de las muestras de 10 marcianos*. Cuando se calcula la media, los valores extremos tienden a equilibrarse y se observa una menor variabilidad de los valores de las medias de las muestras que en la población original. $\sigma_{\bar{X}}$ es una medida de la precisión con la que una media de la muestra \bar{X} calcula la media de la población μ . $\sigma_{\bar{X}}$ puede llamarse “desviación estándar de las medias de las muestras

aleatorias de tamaño 10 obtenidas a partir de la población original”. Por motivos de brevedad, los estadísticos crearon un nombre más corto, *error estándar de la media* (SEM).

La precisión con la que es posible calcular la media aumenta con el tamaño de la muestra, al contrario de lo que sucede con el error estándar. En cambio, cuantas más variaciones haya de la población original, mayor variabilidad se observa en los valores de las medias posibles de las muestras; por lo tanto, el error estándar de la media se incrementa de manera directamente proporcional con la desviación estándar de la población. El error estándar verdadero de la media de la muestra de tamaño n obtenida de una población con desviación estándar σ es:*

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

La mejor manera de calcular $\sigma_{\bar{x}}$ a partir de una sola muestra es:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Los valores posibles de la media de la muestra tienden a seguir una distribución normal, así que la media verdadera (y no observada) de la población original yace dentro de dos desviaciones estándar de la media de la muestra casi 95% del tiempo.

Como ya se observó, los matemáticos han demostrado que los valores de la media tienen una distribución casi normal *sin importar cuál sea* la distribución de la población a partir de la cual se obtuvieron las muestras originales. Aquí se ha diseñado lo que los estadísticos conocen como el *teorema del límite central*:

- *La distribución de las medias de la muestra es más o menos normal a pesar de la distribución de los valores en la población original a partir de la cual se recogieron las muestras.*
- *El valor promedio del conjunto de medias de muestras es igual a la media de la población original.*
- *La desviación estándar del conjunto de las medias posibles de muestras de determinado tamaño, el llamado error estándar de la media, depende de la desviación estándar de la población original y el tamaño de la muestra.*

*Esta ecuación se muestra en el capítulo 4.

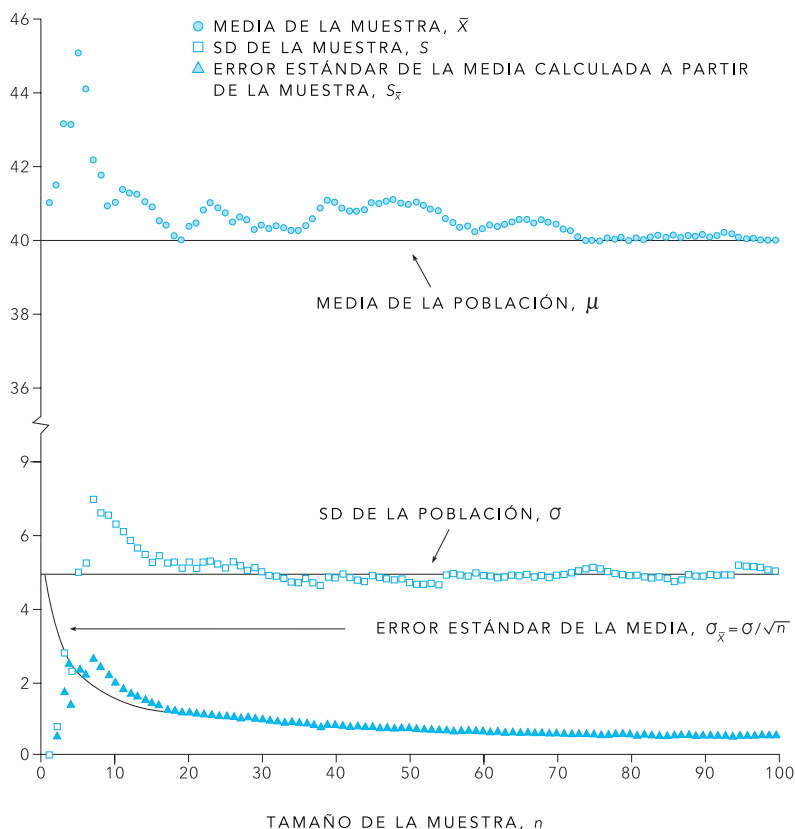


Figura 2-10 A medida que crece el tamaño de una muestra aleatoria de marianos, obtenida a partir de la población que se muestra en la figura 2-1, se incrementa la precisión con la que la media de la muestra y la desviación estándar de la muestra, \bar{X} y s , traducen la media y la desviación estándar de la población verdadera, μ y σ . Esta precisión ascendente aparece de dos maneras: a) la diferencia entre las estadísticas calculadas a partir de la muestra (puntos) se acerca a los valores de la población verdadera (líneas) y b) el tamaño del error estándar de la media disminuye.

La figura 2-10 ilustra la relación existente entre la media de la muestra, la desviación estándar de la muestra y el error estándar de la media y la forma en que varían con el tamaño de la muestra a medida que

se mide a más marcianos.* Al agregar más marcianos a la muestra, la media de la muestra \bar{X} y la desviación estándar s permiten calcular cada vez con más precisión la media de la población μ y la desviación estándar σ . Este fenómeno se refleja a través del error estándar de la media cada vez más pequeño con las muestras más grandes. Por lo tanto, el error estándar de la muestra no traduce variabilidad en la población original, como lo hace la desviación estándar, sino la certeza con la que una media de la muestra calcula la media verdadera de la población.

La *desviación estándar* y el *error estándar de una media* miden elementos distintos y a menudo se confunden. La mayor parte de los investigadores médicos resume sus resultados con el error estándar de la media, puesto que siempre es más pequeño que la desviación estándar y mejora el aspecto de sus resultados. Sin embargo, a diferencia de la desviación estándar, que mide la *variabilidad en la población*, el error estándar de la media cuantifica la *incertidumbre en el cálculo de la media*. Por lo regular, al lector le interesa saber acerca de la población, así que los resultados no se deben resumir con el error estándar de la media.

Para comprender la diferencia entre desviación estándar y error estándar de la media, además de la razón por la que es necesario resumir los datos con la desviación estándar, supóngase que en una muestra de 20 pacientes un investigador informa que el gasto cardíaco promedio fue de 5.0 L/min, con una desviación estándar de 1 L/min. Alrededor de 95% de los miembros de la población cae dentro de dos desviaciones estándar de la media, así que este informe indicaría que, si se presupone que la población de interés sigue una distribución normal, sería raro observar un gasto cardíaco menor de 3 o mayor de 7 L/min. De esta manera, ya se tiene un resumen rápido de la población descrita en el artículo y límites con los que puede compararse a los pacientes examinados. Desafortunadamente, es muy poco probable encontrar estas cifras puesto que el investigador afirmó que el gasto cardíaco es de 5.0 ± 0.22 (SEM) L/min. Si se confunde el error estándar de la media con la desviación estándar, se asumirá que los límites de la mayor parte de la población son estrechos, de 4.56 a 5.44 L/min. Estas cifras describen el límite que, con una confianza de 95%, contiene el gasto cardíaco promedio de la pobla-

*La figura 2-10 se obtuvo tras seleccionar al azar a dos marcianos de la figura 2-1 y luego calcular \bar{X} , s y $\sigma_{\bar{X}}$. A continuación se eligió a un marciano más y se efectuaron los cálculos de nueva cuenta. Después se seleccionó un cuarto, quinto, etc., que se agregaron siempre a la muestra ya obtenida. Si se eligieran distintas muestras aleatorias o las mismas muestras en un orden diferente, la figura 2-10 sería distinta.

ción total a partir de la cual se tomó la muestra de 20 individuos. (En el capítulo 7 se discuten estas ideas con mayor detalle.) En la práctica, casi siempre se desea comparar el gasto cardíaco específico de un paciente no sólo con la media de la población, sino con el conjunto de la población total.

RESUMEN

Cuando una población sigue una distribución normal es posible describir su ubicación y variabilidad con dos parámetros, la media y la desviación estándar. Por el contrario, cuando la población no tiene una distribución más o menos normal, resulta más informativo describirla con la mediana y otros percentiles. Rara vez es posible observar a todos los miembros de la población, de manera que estos parámetros se calculan a partir de la muestra que se obtiene en forma aleatoria. El error estándar mide la precisión de estos cálculos. Por ejemplo, el error estándar de la media cuantifica la precisión con la que la media de la muestra calcula la media de la población.

Además de ser de gran utilidad para describir a una población o muestra, estas cifras se pueden usar para establecer cuán consistentes son las medidas con las aseveraciones clínicas o científicas de que cierta acción modificó determinada variable. Ahora considérense los siguientes problemas.

PROBLEMAS

- 2-1** La carga vírica de VIH-1 es un factor de riesgo conocido para la transmisión heterosexual del virus; las personas con una mayor carga vírica de VIH-1 tienen muchas más probabilidades de transmitir el virus a sus parejas no infectadas. Thomas Quinn *et al.* ("Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1". *N. Engl. J. Med.*, **342**:921-929, 2000) estudiaron esta interrogante y para ello cuantificaron la cantidad de RNA de VIH-1 en el suero. Los resultados siguientes corresponden al RNA vírico en el grupo cuyas parejas sufrieron seroconversión, lo que significa que una pareja que al principio carecía de la infección resultó ser positiva para VIH durante el estudio: 79 725, 12 862, 18 022, 76 712, 256 440, 14 013, 46 083, 6 808, 85 781, 1 251, 6 081, 50 397, 11 020, 13 633, 1 064, 496 433, 25 308, 6 616, 11 210, 13 900 copias de RNA/ml. Encuentre la media, mediana, desviación estándar y percentiles 25 y 75 de estas concentraciones. ¿Estos datos parecen obtenidos de una población de distribución normal?, ¿por qué y por qué no?

- 2-2** Cuando los datos no tienen una distribución normal, los investigadores *transforman* en ocasiones sus datos para obtener valores con una distribución más normal. Una de las maneras para realizarlo consiste en tomar el logaritmo de las observaciones. Los números siguientes representan los mismos resultados descritos en el problema 2-1 después de su transformación logarítmica (base 10): 4.90, 4.11, 4.26, 4.88, 5.41, 4.15, 4.66, 3.83, 4.93, 3.10, 3.78, 4.70, 4.04, 4.13, 3.03, 5.70, 4.40, 3.82, 4.05, 4.14. Identifique la media, mediana, desviación estándar y percentiles 25 y 75 de estas concentraciones. ¿Estos datos parecen corresponder a una población de distribución normal?, ¿por qué y por qué no?
- 2-3** Los difenilos policlorados (PCB) son una clase de sustancias químicas ambientales que poseen una serie de efectos nocivos para la salud, como deterioro intelectual en los niños que se exponen *in utero*. Además, los PCB forman parte de los contaminantes más abundantes en la grasa del ser humano. Tu Binh Minh *et al.*, analizaron la concentración de PCB en la grasa de un grupo de adultos japoneses (“Occurrence of Tris(4-chlorophenyl)methane, Tris(4-chlorophenyl)methanol, and “Some Other Persistent Organochlorines in Japanese Human Adipose Tissue”, *Environ. Health Perspect.*, **108**:599-603, 2000). Encontraron 1 800, 1 800, 2 600, 1 300, 520, 3 200, 1 700, 2 500, 560, 930, 2 300, 2 300, 1 700, 720 ng/g de peso graso de PCB en las personas estudiadas. Encuentre la media, desviación estándar de la media y percentiles 25 y 75 de estas concentraciones. ¿Estos datos parecen tomados de una población de distribución normal?, ¿por qué y por qué no?
- 2-4** Proyecte la distribución de los valores posibles del número que se observa en la cara superior de un dado. ¿Cuál es la media de esta población de valores posibles?
- 2-5** Arroje *un par* de dados y observe los números en las caras superiores. Estos dos números pueden considerarse una muestra con tamaño de dos obtenida a partir de la población descrita en el problema 2-4. Es posible obtener el promedio de esta muestra. ¿Cuál es el promedio? Repita el procedimiento 20 veces y anote los promedios observados después de cada ciclo. ¿Cuál es la distribución? Calcule la media y la desviación estándar. ¿Qué representan?

Cómo buscar diferencias entre varios grupos

Los métodos estadísticos se utilizan para resumir los datos y comprobar las hipótesis a partir de esa información. En el capítulo 2 se describió la manera de usar la media, la desviación estándar, la mediana y los percentiles con el fin de resumir los datos y la forma de emplear el error estándar de la media para determinar la precisión con la que se puede calcular la media de la población con base en la media de la muestra. A continuación se describe el modo de utilizar los datos para comprobar las hipótesis científicas. Las técnicas estadísticas usadas con esa finalidad se denominan *pruebas de significación* y aportan el tanpreciado *valor de P*. En la actualidad se diseñan métodos para comprobar las hipótesis que, en promedio, diversos tratamientos modifican de la misma manera en alguna variable. De manera específica, se diseña una técnica para comprobar la hipótesis según la cual la dieta carece de efectos sobre el gasto cardiaco promedio de las personas que habitan en pueblos pequeños. Los estadísticos llaman a esta hipótesis sin efecto alguno *hipótesis nula*.

La prueba resultante se puede generalizar para analizar los resultados obtenidos en otros experimentos que comprenden cualquier número de tratamientos. Además, constituye el arquetipo de toda una clase de técnicas afines conocidas en conjunto como *análisis de varianza*.

MÉTODO GENERAL

Para iniciar el experimento se selecciona al azar a cuatro grupos de siete personas cada uno en un pueblo de 200 habitantes adultos sanos. Los participantes firman un consentimiento informado. Las personas del grupo testigo comen con normalidad; los individuos del segundo grupo consumen sólo espagueti; los sujetos del tercer grupo ingieren de manera exclusiva carne asada; y los participantes del cuarto grupo sólo se permiten frutas y nueces. Un mes después, en cada persona se introduce un catéter en el corazón para cuantificar el gasto cardíaco.

Tal y como se observa con la mayor parte de las pruebas de significación, se comienza con la presuposición de que todos los tratamientos (dietas) tienen el mismo efecto (sobre el gasto cardíaco). Puesto que en el estudio existe un grupo testigo (como habitualmente ocurre), esta hipótesis equivale a la que señala que la dieta carece de efectos sobre el gasto cardíaco. En la figura 3-1 se muestra la distribución de los gastos cardíacos de la población completa y cada gasto cardíaco se representa

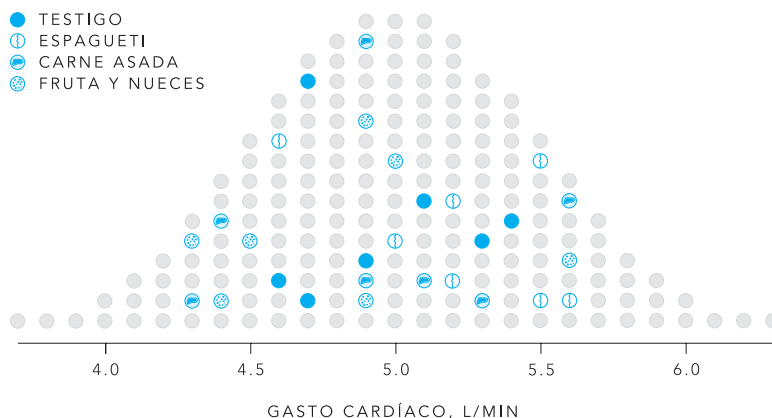


Figura 3-1 Valores del gasto cardíaco en los 200 miembros de una población pequeña. Puesto que la alimentación no modifica el gasto cardíaco, cada uno de los cuatro grupos de siete personas seleccionados al azar para participar en el experimento (testigo, espagueti, carne asada, fruta y nueces) representa tan sólo a cuatro muestras aleatorias obtenidas a partir de una sola población.

con un círculo. Las personas seleccionadas de modo aleatorio para asignarles cierta dieta corresponden a los círculos sombreados, con distintas sombras para cada dieta. En esa misma figura se observa que la hipótesis nula es, de hecho, verdadera. Por desgracia, los investigadores no pueden observar a toda la población, de manera que deben decidir si se rechaza la hipótesis nula por los datos tan limitados de la figura 3-2. Desde luego, existen diferencias entre las muestras; la cuestión es: *¿las diferencias son consecuencia de la alimentación heterogénea de los diversos grupos de personas o tan sólo reflejan la variación aleatoria del gasto cardíaco que existe entre los individuos?*

Para emplear los datos de la figura 3-2 con el fin de responder a esta interrogante, se asume que es correcta la hipótesis nula que sostiene que

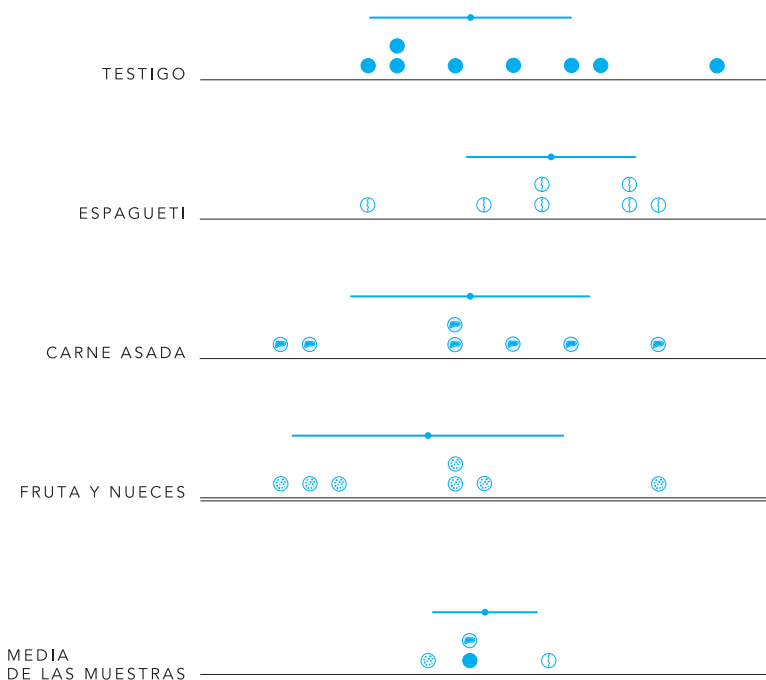


Figura 3-2 Un investigador no puede observar a la población completa, sino sólo a las cuatro muestras seleccionadas al azar. En esta figura se observan los mismos cuatro grupos de personas de la figura 3-1 con sus medias y desviaciones estándar tal y como las obtendría el investigador. La pregunta es la siguiente: ¿las diferencias advertidas se deben a los distintos tipos de alimentación o sólo a una variación aleatoria? La figura revela además el conjunto de medias de las muestras y sus desviaciones estándar, que constituyen un cálculo del error estándar de la media.

la dieta carece de efectos sobre el gasto cardíaco. Puesto que se piensa que la dieta que ingiere cada individuo carece de importancia, *se presume* que los cuatro grupos de siete personas constituyen cuatro muestras aleatorias de siete *obtenidas de una sola población* de 200 personas. Las muestras se obtienen al azar a partir de una población con cierta varianza, de manera que se esperaría encontrar que las muestras tengan distintas medias y desviaciones estándar, pero *si resulta verdadera la hipótesis nula según la cual la dieta carece de efectos sobre el gasto cardíaco*, la causa de las diferencias observadas es tan sólo la obtención aleatoria de muestras.

Olvídense la estadística por un momento. ¿Por qué las distintas muestras hacen pensar que se trata de muestras representativas obtenidas de poblaciones diferentes? Las figuras 3-2, 3-3 y 3-4 ilustran tres conjuntos distintos de algunas variables de interés. Basta observar estas figuras para que la mayoría de las personas piense que las cuatro muestras de la figura 3-2 se recogieron de una sola población, al contrario de las muestras de las figuras 3-3 y 3-4. ¿Por qué? La variabilidad en cada muestra, calculada por medio de la desviación estándar, es muy similar. En la figura 3-2, la variabilidad de las medias de las muestras concuerda con la variabilidad que se observa en cada muestra. Por el contrario, en las figuras 3-3 y 3-4 la variabilidad en cuanto a la media de las muestras es mucho mayor de lo esperable con base en la variabilidad de cada muestra. Nótese que se infiere esta conclusión ya sea que todas (fig. 3-3) las medias de las muestras difieran de las demás o sólo una lo haga (fig. 3-4).

El siguiente paso es formalizar este análisis de variabilidad para analizar el experimento sobre las dietas. La desviación estándar o su cuadrado, la varianza, constituye una buena medida de variabilidad. Se emplea aquí la varianza para diseñar un método que compruebe la hipótesis de que la dieta no modifica el gasto cardíaco.

En el capítulo 2 se demostró que existen dos parámetros de la población —la media y la desviación estándar (o su equivalente, la varianza)— que describen con perfección a una población de distribución normal. Por consiguiente, se usan los datos brutos para computar estos parámetros y luego cimentar el análisis en sus valores en lugar de emplear de modo directo los datos brutos. Las técnicas que se aplican se basan en estos parámetros, así que se denominan *métodos estadísticos paramétricos*. Puesto que estos métodos suponen que la población a partir de la cual se obtuvieron las muestras puede describirse en su totalidad con estos parámetros, son válidos sólo cuando la población real tie-

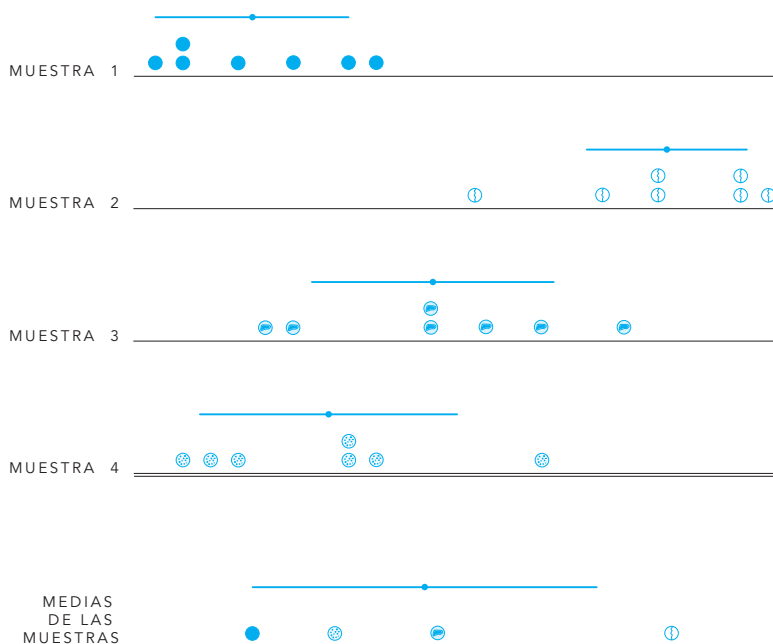


Figura 3-3 Las cuatro muestras de esta figura son idénticas a las de la figura 3-2, con excepción de que la variabilidad de los valores medios se ha incrementado en grado considerable. Ahora las muestras al parecer difieren entre sí puesto que la variabilidad entre las medias de las muestras es mayor que la esperada con base en la variabilidad dentro de cada muestra. Compárese la variabilidad relativa de los valores de la media con la variabilidad dentro de los grupos y la que se observa en la figura 3-2.

ne una distribución más o menos normal. Otras técnicas, llamadas *métodos estadísticos no paramétricos*, se basan en frecuencias, límites o percentiles y no requieren esta suposición.* Por lo general, los métodos paramétricos ofrecen más información sobre el tratamiento que se estudia y es más probable que detecten un efecto terapéutico real cuando la población de interés tiene una distribución normal.

A continuación se calcula el parámetro de la varianza de la población de dos maneras: 1) la desviación estándar o varianza de cada muestra corresponde a estos mismos parámetros en la población completa; esta varianza de población se calcula desde el interior de cada grupo

*Estas técnicas se describen en los capítulos 5, 8, 10 y 11.

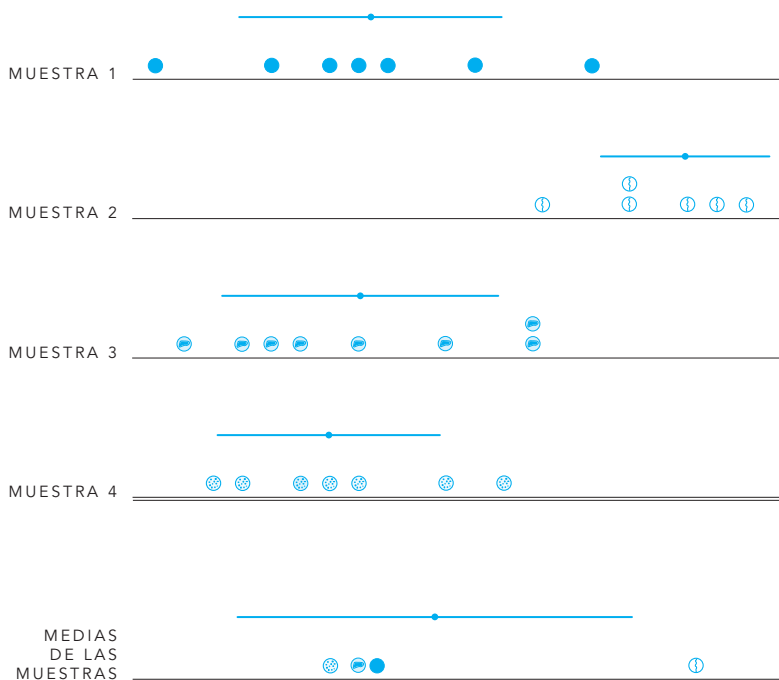


Figura 3-4 Cuando la media de incluso una de las muestras (muestra número 2) difiere de manera considerable de las demás, la variabilidad calculada dentro de la media es bastante mayor de lo esperado con base en la variabilidad dentro de los grupos.

muestra, de manera que los cálculos no se modifican por las diferencias en la media de los diversos grupos; 2) se utilizan las medias de cada muestra para realizar un segundo cálculo de la varianza. En este caso, las diferencias entre las medias evidentemente modifican el cálculo resultante de la varianza de población. Si todas las muestras se obtuvieran de la misma población (p. ej., la dieta no tuvo efecto alguno), estas dos formas de calcular la varianza deberían tener un resultado muy similar. En caso afirmativo, se concluiría que es probable que las muestras procedieran de la misma población; de lo contrario, se rechazaría esta hipótesis y se concluiría que cuando menos una de las muestras se recogió de otra población. En este experimento, rechazar la hipótesis original supondría concluir que la dieta *sí* modifica el gasto cardíaco.

DOS MANERAS DE CALCULAR LA VARIANZA DE POBLACIÓN

¿Cómo se debe calcular la varianza de población con base en las cuatro varianzas de muestras? Cuando es verdadera la hipótesis que sostiene que la dieta no altera el gasto cardíaco, las varianzas de cada muestra de siete individuos, sin importar cuál sea la alimentación, constituyen cálculos igualmente correctos que la varianza de población, de tal modo que tan sólo se promedian las cuatro *varianzas dentro de los grupos que recibieron tratamiento*:

Varianza promedio en el gasto cardíaco del grupo que recibió tratamiento = $1/4$ (varianza del gasto cardíaco de los testigos + varianza del gasto cardíaco de los que comieron espagueti + varianza del gasto cardíaco de los que consumieron carne + varianza del gasto cardíaco de los que ingirieron frutas y nueces)

El equivalente matemático es:

$$s_{\text{den}}^2 = \frac{1}{4}(s_{\text{tes}}^2 + s_{\text{esp}}^2 + s_{\text{car}}^2 + s_{\text{f}}^2)$$

donde s^2 representa la varianza. La varianza de cada muestra se calcula respecto de la media de esa muestra. Así, la varianza de población calculada desde el interior de los grupos, *la varianza dentro del grupo* s_{den}^2 , es la misma tanto si la dieta modifica el gasto cardíaco como si no.

A continuación se calcula la varianza de población de las medias de las muestras. Puesto que se presupone que las cuatro muestras se obtuvieron de una sola población, la desviación estándar de su media es similar al error estándar de la media. Recuérdese que el error estándar de la media $\sigma_{\bar{x}}$ guarda relación con el tamaño de la muestra n (en este caso 7) y la desviación estándar de población σ de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

En consecuencia, la varianza verdadera de población σ^2 está supeditada al tamaño de la muestra y el error estándar de la media como sigue:

$$\sigma^2 = n\sigma_{\bar{x}}^2$$

Se usa esta relación para calcular la varianza de población a partir de la variabilidad entre las medias de las muestras por medio de la fórmula.

$$s_{\text{ent}}^2 = ns_{\bar{x}}^2$$

donde s_{ent}^2 corresponde al cálculo de la varianza de población que se cuantifica entre las medias de las muestras y $s_{\bar{x}}$ es la desviación estándar de la media de los cuatro grupos muestra, el error estándar de la media. Este cálculo de la varianza de población que se obtiene entre medias del grupo se conoce a menudo como *varianza entre grupos*.

Si resulta verdadera la hipótesis nula que afirma que las cuatro muestras se obtuvieron de la misma población (esto es, que la dieta no modifica el gasto cardíaco), la varianza dentro del grupo y entre los grupos es un cálculo de la misma varianza de población y, por lo tanto, debe ser similar. De esta manera, se calcula la relación siguiente, llamada prueba de la F :

$$F = \frac{\text{varianza de población calculada con las medias de la muestra}}{\text{varianza de población calculada como promedio de las varianzas de la muestra}}$$

$$F = \frac{s_{\text{ent}}^2}{s_{\text{den}}^2}$$

Puesto que el numerador y el denominador son cálculos de la misma varianza de población σ^2 , F debe ser casi $\sigma^2/\sigma^2 = 1$. Para las cuatro muestras aleatorias de la figura 3-2, F se aproxima a 1, así que puede concluirse que los datos de la figura 3-2 concuerdan con la presuposición de que la dieta no modifica el gasto cardíaco y la hipótesis aún se acepta.

Ahora se dispone de una regla para decidir cuándo rechazar la hipótesis nula, según la cual todas las muestras proceden de la misma población:

Si la F es un número grande, la variabilidad entre las medias de la muestra es mayor de lo esperado con base en la variabilidad dentro de las muestras, así que se rechaza la hipótesis nula que postula que todas las muestras se obtuvieron de la misma población.

Esta aseveración cuantitativa formaliza la lógica cualitativa empleada al describir las figuras 3-2 a 3-4. La F de la figura 3-3 es de 68.0 y la de la figura 3-4 de 24.5.

¿QUÉ ES UNA F “GRANDE”?

El valor exacto de F que se calculó depende de los individuos seleccionados para las muestras aleatorias. Por ejemplo, en la figura 3-5 se observa otro conjunto de cuatro muestras de siete personas obtenido a partir de la población de 200 personas de la figura 3-1. En este ejemplo, $F = 0.5$. Supóngase que se repite el experimento 200 veces en la misma población. Cada vez se conseguirían cuatro muestras de personas y aunque la

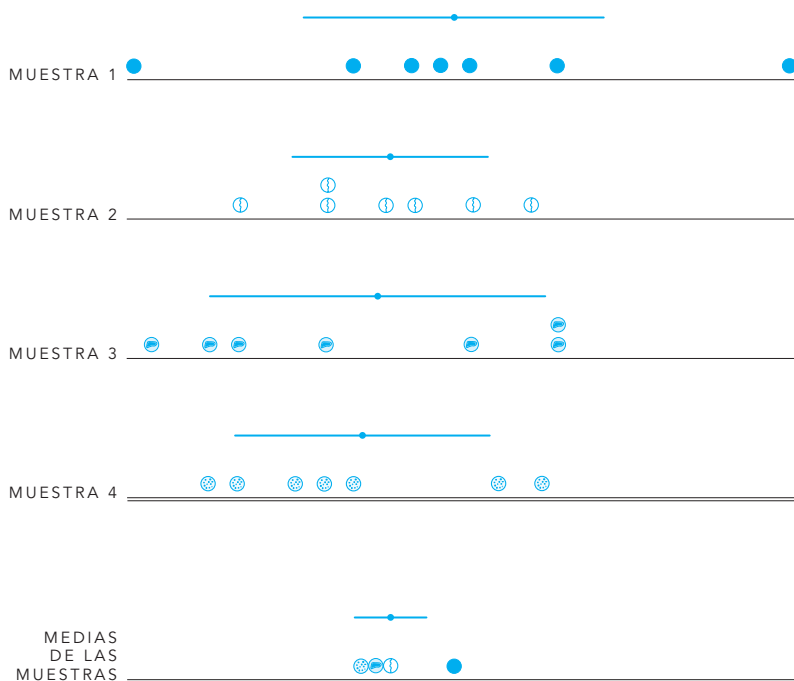


Figura 3-5 Cuatro muestras de siete miembros cada una obtenidas a partir de la población que aparece en la figura 3-1. Nótese que la variabilidad de las medias de la muestra concuerda con la variabilidad dentro de cada muestra, $F = 0.5$.

dieta no modifique el gasto cardíaco se obtendrían valores ligeramente distintos para F por la variación aleatoria. En la figura 3-6A se muestra el resultado de este procedimiento, en el que las F resultantes se redondean a un decimal y se representan con un círculo; los dos círculos oscuros se refieren a los valores de F calculados a partir de los datos de las figuras 3-2 y 3-5. La forma exacta de la distribución de los valores de F depende del número de muestras, el tamaño de cada una y la distribución de la población a partir de la cual se obtuvieron.

Como es de esperarse, la mayor parte de las F se aproxima a 1 (esto es, entre 0 y 2), pero algunas son mucho mayores. En consecuencia, si bien casi todos los experimentos originan una F relativamente pequeña, es posible que por mala suerte se seleccionen muestras aleatorias que no son representativas de la población total. El resultado es una F grande, pese a que el tratamiento carezca de efecto alguno. No obstante, en la figura 3-6B se muestra que estas cifras son bastante improbables. De los 200 experimentos, sólo 5% (10 experimentos) produjo F iguales o mayores de 3.0. Ahora ya se dispone de información suficiente sobre lo que se considera una F “grande”. Puesto que F fue mayor de 3.0 sólo en 10 de cada 200 veces *cuando las muestras se obtuvieron de la misma población*, quizá se decida que F es grande cuando es mayor de 3.0 y se rechace la hipótesis nula según la cual todas las muestras proceden de la misma población (esto es, el tratamiento careció de efectos). Si se decide rechazar la hipótesis cuando F es grande, también se acepta el riesgo de rechazar de forma equivocada esta hipótesis en 5% de los casos, puesto que ésta es la frecuencia con que F es de 3.0 o más, aunque el tratamiento no modifique la respuesta promedio.

Cuando se obtiene una F “grande”, se rechaza la hipótesis nula original que sostiene que todas las medias son iguales y se anota que $P < 0.05$. Esto último significa que la posibilidad de obtener una F igual o mayor al valor computado si fuera verdadera la hipótesis original (esto es, que la dieta no modifica el gasto cardíaco) es menor de 5%.

El valor crítico de F se selecciona no sólo con base en 200 experimentos, sino en los 10^{42} experimentos posibles. Supóngase que se llevan a cabo los 10^{42} experimentos, se calculan las F correspondientes y se grafican los resultados, al igual que en la figura 3-6B. La figura 3-6C muestra los resultados con granos de arena para representar cada F . La arena más oscura indica el 5% más grande de F . Nótese su similitud con la figura 3-6B. Esta similitud no debe sorprender, ya que los resultados del panel B son sólo una muestra aleatoria de la población del panel C. Por último, no hay que olvidar que hasta ahora todo se ha realizado con

base en una población original de sólo 200 miembros. En la realidad, las poblaciones suelen ser mucho más grandes, de manera que F tiene más de 10^{42} posibilidades. A menudo el número de experimentos posibles es infinito. En los términos de la figura 3-6C, parece como si todos los granos de arena se fusionaran para formar la línea continua de la figura 3-6D.

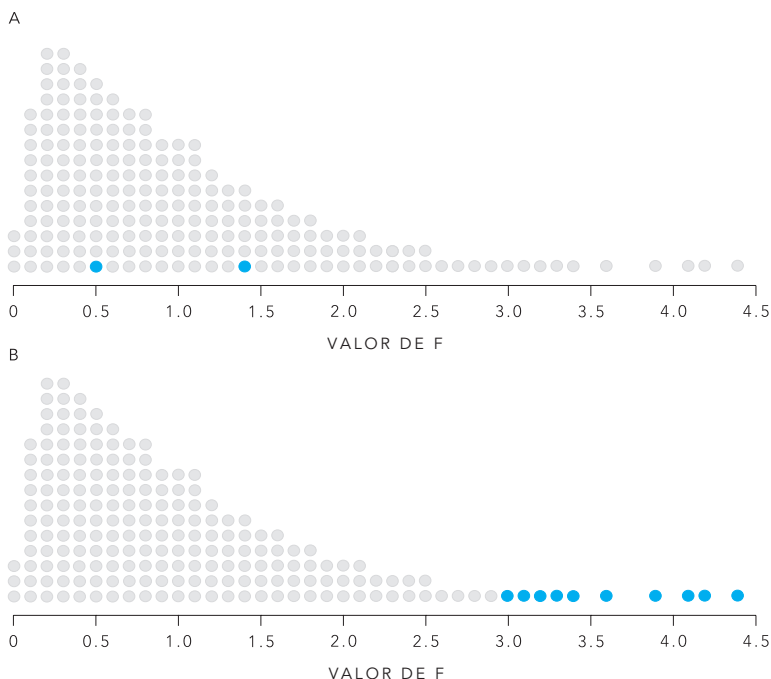


Figura 3-6 **A**, Valores de F calculados a partir de los 200 experimentos que comprenden a las cuatro muestras, cada una con un tamaño de siete, obtenidos a partir de la población de la figura 3-1. **B**, Se esperaría observar que F es mayor que 3.0 sólo 5% del tiempo cuando, en realidad, todas las muestras se habían obtenido a partir de una sola población. **C**, Los resultados de computar la relación F para todas las posibles muestras se derivan de la población original. Los valores más extremos de F (5%) son más oscuros que los demás. **D**, Distribución de F que se esperaría obtener al tomar muestras a partir de una población infinita. En este caso, el límite para considerar a F “grande” es el valor de F opuesto al 5% superior del área total bajo la curva.

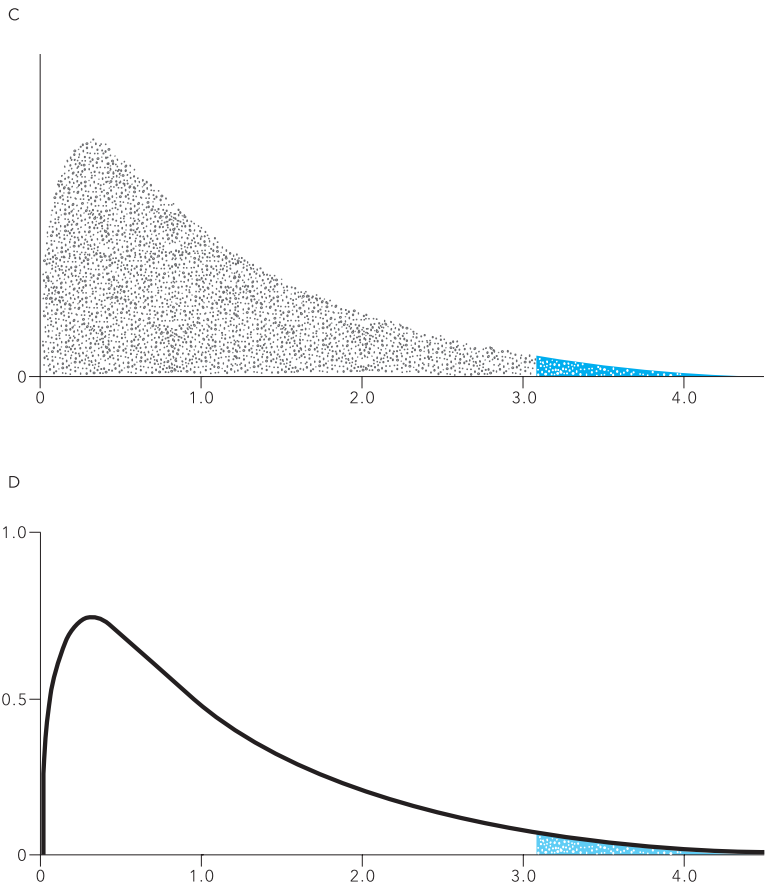


Figura 3-6 Continución

Por consiguiente, las *áreas bajo la curva* son análogas a las fracciones del número total de círculos o granos de arena en los paneles *B* y *C*. El área sombreada de la figura 3-6*D* corresponde a 5% del área total bajo la curva, de tal modo que es posible calcular que el punto límite para considerar “grande” a una *F* de acuerdo con el número y tamaño de las muestras de este estudio es de 3.01. Éste y otros valores discriminatorios que corresponden a $P < 0.05$ y $P < 0.01$ figuran en el cuadro 3-1.

Cuadro 3-1 Valores críticos de F correspondientes a $P < 0.05$ (en números claros) y $P < 0.01$ (en negritas)

ν_d	ν_n																							∞
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	20	24	30	40	50	75	100	200	500	
1	161	200	216	225	230	234	237	239	241	242	243	244	245	246	248	249	250	251	252	253	253	254	254	254
4052	4999	5403	5625	5764	5859	5928	5981	6022	6056	6082	6106	6142	6169	6208	6234	6261	6286	6302	6323	6334	6334	6352	6361	6366
2	1851	1900	1916	1925	1930	1933	1936	1937	1938	1939	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1947	1948	1949	1949	1950	1950
9849	9900	9917	9925	9930	9933	9936	9937	9939	9940	9941	9942	9943	9944	9945	9946	9947	9948	9949	9949	9949	9949	9949	9950	9950
3	1013	955	928	912	901	894	888	884	881	878	876	874	871	869	866	864	862	860	858	857	856	854	854	853
34.12	30.82	29.46	28.71	28.24	27.91	27.67	27.49	27.34	27.23	27.13	27.05	26.92	26.83	26.69	26.60	26.50	26.41	26.35	26.27	26.23	26.18	26.14	26.12	26.12
4	771	694	659	639	628	616	609	604	600	596	593	591	587	584	580	577	574	571	570	568	566	565	564	563
2120	1800	1669	1598	1552	1521	1498	1480	1466	1454	1445	1437	1424	1415	1402	1393	1383	1374	1369	1361	1357	1352	1348	1346	1346
5	661	579	541	519	505	495	488	482	478	474	470	468	464	460	456	453	450	446	444	442	440	438	437	436
16.26	13.27	12.06	11.39	10.97	10.67	10.45	10.29	10.15	10.05	9.96	9.89	9.77	9.68	9.55	9.47	9.38	9.29	9.24	9.17	9.13	9.07	9.04	9.02	9.02
6	599	514	476	453	439	428	421	415	410	406	403	400	396	392	387	384	381	377	375	372	371	369	368	367
13.74	10.92	9.78	9.15	8.75	8.47	8.26	8.10	7.98	7.87	7.79	7.72	7.60	7.52	7.39	7.31	7.23	7.14	7.09	7.02	6.99	6.94	6.90	6.88	6.88
7	559	474	436	412	397	387	379	373	368	363	360	357	352	349	344	341	338	334	332	329	328	325	324	323
12.25	9.55	8.45	7.85	7.46	7.19	7.00	6.84	6.71	6.62	6.54	6.47	6.35	6.27	6.15	6.07	5.98	5.90	5.85	5.78	5.75	5.70	5.67	5.65	5.65
8	532	446	407	384	369	358	350	344	339	334	331	328	323	320	315	312	308	305	303	300	298	296	294	293
11.26	8.65	7.59	7.01	6.63	6.37	6.19	6.03	5.91	5.82	5.74	5.67	5.56	5.48	5.36	5.28	5.20	5.11	5.06	5.00	4.96	4.91	4.88	4.86	4.86
9	512	426	386	363	348	337	329	323	318	313	310	307	302	298	293	290	286	282	280	277	276	273	272	271
10.56	8.02	6.99	6.42	6.06	5.80	5.62	5.47	5.35	5.26	5.18	5.11	5.00	4.92	4.80	4.73	4.64	4.56	4.51	4.45	4.41	4.36	4.33	4.31	4.31
10	496	410	371	348	333	322	314	307	302	297	294	291	286	282	277	274	270	267	264	261	259	256	255	254
10.04	7.56	6.55	5.99	5.64	5.39	5.21	5.06	4.95	4.86	4.78	4.71	4.60	4.52	4.41	4.33	4.25	4.17	4.12	4.05	4.01	3.96	3.93	3.91	3.91
11	484	398	359	336	320	309	301	295	290	286	282	279	274	270	265	261	257	253	250	247	245	242	241	240
9.65	7.20	6.22	5.67	5.32	5.07	4.88	4.74	4.63	4.54	4.46	4.40	4.29	4.21	4.10	4.02	3.94	3.86	3.80	3.74	3.70	3.66	3.62	3.60	3.60
12	475	388	349	326	311	300	292	285	280	276	272	269	264	260	254	250	246	242	240	236	235	232	231	230
9.33	6.93	5.95	5.41	5.06	4.82	4.65	4.50	4.39	4.30	4.22	4.16	4.05	3.98	3.86	3.78	3.70	3.61	3.56	3.49	3.46	3.41	3.38	3.36	3.36
13	467	380	341	318	302	292	284	277	272	267	263	260	255	251	246	242	238	234	232	228	226	224	222	221
9.07	6.70	5.74	5.20	4.86	4.62	4.44	4.30	4.19	4.10	4.02	3.96	3.85	3.78	3.67	3.59	3.51	3.42	3.37	3.30	3.27	3.21	3.18	3.16	3.16
14	460	374	334	311	296	285	277	270	265	260	256	253	248	244	239	235	231	227	224	221	219	216	214	213
8.86	6.51	5.56	5.03	4.69	4.46	4.28	4.14	4.03	3.94	3.86	3.80	3.70	3.62	3.51	3.43	3.34	3.26	3.21	3.14	3.11	3.06	3.02	3.00	3.00
15	454	368	329	306	290	279	270	264	259	255	251	248	243	239	233	229	225	221	218	215	212	210	208	207
8.68	6.36	5.42	4.89	4.56	4.32	4.14	4.00	3.89	3.80	3.73	3.67	3.56	3.48	3.36	3.29	3.20	3.12	3.07	3.00	2.97	2.92	2.88	2.87	2.87

16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.45	2.42	2.37	2.33	2.28	2.24	2.20	2.16	2.13	2.09	2.07	2.04	2.02	2.01
	8.53	6.23	5.29	4.77	4.44	4.20	4.03	3.89	3.78	3.69	3.61	3.55	3.45	3.37	3.25	3.18	3.10	3.01	2.96	2.98	2.86	2.80	2.77	2.75
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.62	2.55	2.50	2.45	2.41	2.38	2.33	2.29	2.23	2.19	2.15	2.11	2.08	2.04	2.02	1.99	1.97	1.96
	8.40	6.11	5.18	4.67	4.34	4.10	3.93	3.79	3.68	3.59	3.52	3.45	3.35	3.27	3.16	3.08	3.00	2.92	2.86	2.79	2.76	2.70	2.67	2.65
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	3.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.29	2.25	2.19	2.15	2.11	2.07	2.04	2.00	1.98	1.95	1.93	1.92
	8.28	6.01	5.09	4.58	4.25	4.01	3.85	3.71	3.60	3.51	3.44	3.37	3.27	3.19	3.07	2.98	2.91	2.83	2.78	2.71	2.68	2.62	2.59	2.57
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.55	2.48	2.43	2.38	2.34	2.31	2.26	2.21	2.15	2.11	2.07	2.02	2.00	1.96	1.94	1.91	1.90	1.88
	8.18	5.93	5.01	4.50	4.17	3.94	3.77	3.63	3.52	3.43	3.36	3.30	3.19	3.12	3.00	2.92	2.84	2.76	2.70	2.63	2.60	2.54	2.51	2.49
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.52	2.45	2.40	2.35	2.31	2.28	2.23	2.18	2.12	2.08	2.04	1.99	1.96	1.92	1.90	1.87	1.85	1.84
	8.10	5.85	4.94	4.43	4.10	3.87	3.71	3.56	3.45	3.37	3.30	3.23	3.13	3.05	2.94	2.86	2.77	2.69	2.63	2.56	2.53	2.47	2.44	2.42
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.28	2.25	2.20	2.15	2.09	2.05	2.00	1.96	1.93	1.89	1.87	1.84	1.82	1.81
	8.02	5.78	4.87	4.37	4.04	3.81	3.65	3.51	3.40	3.31	3.24	3.17	3.07	2.99	2.88	2.80	2.72	2.63	2.58	2.51	2.47	2.42	2.38	2.36
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.47	2.40	2.35	2.30	2.26	2.23	2.18	2.13	2.07	2.03	1.98	1.93	1.91	1.87	1.84	1.81	1.80	1.78
	7.94	5.72	4.82	4.31	3.99	3.76	3.59	3.45	3.35	3.26	3.18	3.12	3.02	2.94	2.83	2.75	2.67	2.58	2.53	2.46	2.42	2.37	2.33	2.31
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.45	2.38	2.32	2.28	2.24	2.20	2.14	2.10	2.04	2.00	1.96	1.91	1.88	1.84	1.82	1.79	1.77	1.76
	7.88	5.66	4.76	4.26	3.94	3.71	3.54	3.41	3.30	3.21	3.14	3.07	2.97	2.89	2.78	2.70	2.62	2.53	2.48	2.41	2.37	2.32	2.28	2.26
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.43	2.36	2.30	2.26	2.22	2.18	2.13	2.09	2.02	1.98	1.94	1.89	1.86	1.82	1.80	1.76	1.74	1.73
	7.82	5.61	4.72	4.22	3.90	3.67	3.50	3.36	3.25	3.17	3.09	3.03	2.93	2.85	2.74	2.66	2.58	2.49	2.44	2.36	2.33	2.27	2.23	2.21
25	4.24	3.38	2.99	2.76	2.60	2.49	2.41	2.34	2.28	2.24	2.20	2.16	2.11	2.06	2.00	1.96	1.92	1.87	1.84	1.80	1.77	1.74	1.72	1.71
	7.77	5.57	4.68	4.18	3.86	3.63	3.46	3.32	3.21	3.13	3.05	2.99	2.89	2.81	2.70	2.62	2.54	2.45	2.40	2.32	2.29	2.23	2.19	2.17
26	4.22	3.37	2.98	2.74	2.58	2.47	2.39	2.32	2.27	2.22	2.18	2.15	2.10	2.05	1.99	1.95	1.90	1.85	1.82	1.78	1.76	1.72	1.70	1.69
	7.72	5.53	4.64	4.14	3.82	3.59	3.42	3.29	3.17	3.09	3.02	2.96	2.86	2.77	2.66	2.58	2.50	2.41	2.36	2.28	2.25	2.19	2.15	2.13
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.30	2.25	2.20	2.16	2.13	2.08	2.03	1.97	1.93	1.88	1.84	1.80	1.76	1.74	1.71	1.68	1.67
	7.68	5.49	4.60	4.11	3.79	3.56	3.39	3.26	3.14	3.06	2.98	2.93	2.83	2.74	2.63	2.55	2.47	2.38	2.33	2.25	2.21	2.16	2.12	2.10
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.44	2.36	2.29	2.24	2.19	2.15	2.12	2.06	2.02	1.96	1.91	1.87	1.81	1.78	1.75	1.72	1.69	1.67	1.65
	7.64	5.45	4.57	4.07	3.76	3.53	3.36	3.23	3.11	3.03	2.95	2.90	2.80	2.71	2.60	2.52	2.44	2.35	2.30	2.22	2.18	2.13	2.09	2.06
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.54	2.43	2.35	2.28	2.22	2.18	2.14	2.10	2.05	2.00	1.94	1.90	1.85	1.80	1.77	1.73	1.71	1.68	1.65	1.64
	7.60	5.42	4.54	4.04	3.73	3.50	3.33	3.20	3.08	3.00	2.92	2.87	2.77	2.68	2.57	2.49	2.41	2.32	2.27	2.19	2.15	2.10	2.06	2.03
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.34	2.27	2.21	2.16	2.12	2.09	2.04	1.99	1.93	1.89	1.84	1.79	1.76	1.72	1.69	1.66	1.64	1.62
	7.56	5.39	4.51	4.02	3.70	3.47	3.30	3.17	3.06	2.98	2.90	2.84	2.74	2.66	2.55	2.47	2.38	2.29	2.24	2.16	2.13	2.07	2.03	2.01
32	4.15	3.30	2.90	2.67	2.51	2.40	2.32	2.25	2.19	2.14	2.10	2.07	2.02	1.97	1.91	1.86	1.82	1.76	1.74	1.69	1.67	1.64	1.61	1.59
	7.50	5.34	4.46	3.97	3.66	3.42	3.25	3.12	3.01	2.94	2.86	2.80	2.70	2.62	2.51	2.42	2.34	2.25	2.20	2.12	2.08	2.02	1.98	1.96
34	4.13	3.28	2.88	2.65	2.49	2.38	2.30	2.23	2.17	2.12	2.08	2.05	2.00	1.95	1.89	1.84	1.80	1.74	1.71	1.67	1.64	1.61	1.59	1.57
	7.44	5.29	4.42	3.93	3.61	3.38	3.21	3.08	2.97	2.89	2.82	2.76	2.66	2.58	2.47	2.38	2.30	2.21	2.15	2.08	2.04	1.98	1.94	1.91

Cuadro 3-1 Valores críticos de F correspondientes a $P < 0.05$ (en números claros) y $P < 0.01$ (en negritas) (Continuación)

ν_d	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	20	24	30	40	50	75	100	200	500	∞
36	4.11	3.26	2.86	2.63	2.48	2.36	2.28	2.21	2.15	2.10	2.06	2.03	1.98	1.93	1.87	1.82	1.78	1.72	1.69	1.65	1.62	1.59	1.56	1.55
	7.39	5.25	4.38	3.89	3.58	3.35	3.18	3.04	2.94	2.86	2.78	2.72	2.62	2.54	2.43	2.35	2.26	2.17	2.12	2.04	2.00	1.94	1.90	1.87
38	4.10	3.25	2.85	2.62	2.46	2.35	2.26	2.19	2.14	2.09	2.05	2.02	1.96	1.92	1.85	1.80	1.76	1.71	1.67	1.63	1.60	1.57	1.54	1.53
	7.35	5.21	4.34	3.86	3.54	3.32	3.15	3.02	2.91	2.82	2.75	2.69	2.59	2.51	2.40	2.32	2.22	2.14	2.08	2.00	1.97	1.90	1.86	1.84
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.07	2.04	2.00	1.95	1.90	1.84	1.79	1.74	1.69	1.66	1.61	1.59	1.55	1.53	1.51
	7.31	5.18	4.31	3.83	3.51	3.29	3.12	2.99	2.88	2.80	2.73	2.66	2.56	2.49	2.37	2.29	2.20	2.11	2.05	1.97	1.94	1.88	1.84	1.81
42	4.07	3.22	2.83	2.59	2.44	2.32	2.24	2.17	2.11	2.06	2.02	1.99	1.94	1.89	1.82	1.78	1.73	1.68	1.64	1.60	1.57	1.54	1.51	1.49
	7.27	5.15	4.29	3.80	3.49	3.26	3.10	2.96	2.86	2.77	2.70	2.64	2.54	2.46	2.35	2.26	2.17	2.08	2.02	1.94	1.91	1.85	1.80	1.78
44	4.06	3.21	2.82	2.58	2.43	2.31	2.23	2.16	2.10	2.05	2.01	1.98	1.92	1.88	1.81	1.76	1.72	1.66	1.63	1.58	1.56	1.52	1.50	1.48
	7.24	5.12	4.26	3.78	3.46	3.24	3.07	2.94	2.84	2.75	2.68	2.62	2.52	2.44	2.32	2.24	2.15	2.06	2.00	1.92	1.88	1.82	1.78	1.75
46	4.05	3.20	2.81	2.57	2.42	2.30	2.22	2.14	2.09	2.04	2.00	1.97	1.91	1.87	1.80	1.75	1.71	1.65	1.62	1.57	1.54	1.51	1.48	1.46
	7.21	5.10	4.24	3.76	3.44	3.22	3.05	2.92	2.82	2.73	2.66	2.60	2.50	2.42	2.30	2.22	2.13	2.04	1.98	1.90	1.86	1.80	1.76	1.72
48	4.04	3.19	2.80	2.56	2.41	2.30	2.21	2.14	2.08	2.03	1.99	1.96	1.90	1.86	1.79	1.74	1.70	1.64	1.61	1.56	1.53	1.50	1.47	1.45
	7.19	5.08	4.22	3.74	3.42	3.20	3.04	2.90	2.80	2.71	2.64	2.58	2.48	2.40	2.28	2.20	2.11	2.02	1.96	1.88	1.84	1.78	1.73	1.70
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.29	2.20	2.13	2.07	2.02	1.98	1.95	1.90	1.85	1.78	1.74	1.69	1.63	1.60	1.55	1.52	1.48	1.46	1.44
	7.17	5.06	4.20	3.72	3.41	3.18	3.02	2.88	2.78	2.70	2.62	2.56	2.46	2.38	2.26	2.18	2.10	2.00	1.94	1.86	1.82	1.76	1.71	1.68
60	4.00	3.15	2.76	2.52	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.95	1.92	1.86	1.81	1.75	1.70	1.65	1.59	1.56	1.50	1.48	1.44	1.41	1.39
	7.08	4.98	4.13	3.65	3.34	3.12	2.95	2.82	2.72	2.63	2.56	2.50	2.40	2.32	2.20	2.12	2.03	1.93	1.87	1.79	1.74	1.68	1.63	1.60
70	3.98	3.13	2.74	2.50	2.35	2.23	2.14	2.07	2.01	1.97	1.93	1.89	1.84	1.79	1.72	1.67	1.62	1.56	1.53	1.47	1.45	1.40	1.37	1.35
	7.01	4.92	4.08	3.60	3.29	3.07	2.91	2.77	2.67	2.59	2.51	2.45	2.35	2.28	2.15	2.07	1.98	1.88	1.82	1.74	1.69	1.62	1.56	1.53
80	3.96	3.11	2.72	2.48	2.33	2.21	2.12	2.05	1.99	1.95	1.91	1.88	1.82	1.77	1.70	1.65	1.60	1.54	1.51	1.45	1.42	1.38	1.35	1.32
	6.96	4.88	4.04	3.56	3.25	3.04	2.87	2.74	2.64	2.55	2.48	2.41	2.32	2.24	2.11	2.03	1.94	1.84	1.78	1.70	1.65	1.57	1.52	1.49
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.30	2.19	2.10	2.03	1.97	1.92	1.88	1.85	1.79	1.75	1.68	1.63	1.57	1.51	1.48	1.42	1.39	1.34	1.30	1.28
	6.90	4.82	3.98	3.51	3.20	2.99	2.82	2.69	2.59	2.51	2.43	2.36	2.26	2.19	2.06	1.98	1.89	1.79	1.73	1.64	1.59	1.51	1.46	1.43
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.18	2.09	2.02	1.96	1.91	1.87	1.84	1.78	1.73	1.66	1.61	1.56	1.50	1.46	1.39	1.37	1.32	1.28	1.25
	6.85	4.79	3.95	3.48	3.17	2.96	2.79	2.66	2.56	2.47	2.40	2.34	2.23	2.15	2.03	1.95	1.86	1.76	1.70	1.61	1.56	1.48	1.42	1.38
∞	3.84	2.99	2.60	2.37	2.21	2.09	2.01	1.94	1.88	1.83	1.79	1.75	1.69	1.64	1.57	1.52	1.46	1.40	1.35	1.28	1.24	1.17	1.11	1.00
	6.63	4.60	3.78	3.32	3.02	2.80	2.64	2.51	2.41	2.32	2.24	2.18	2.07	1.99	1.87	1.79	1.69	1.59	1.52	1.41	1.36	1.25	1.15	1.00

Nota: ν_d = grados de libertad para el numerador; ν_n = grados de libertad para el denominador.
Fuente: adaptado a partir de G. W. Snedecor y W. G. Cochran, *Statistical Methods*, Iowa State University Press, Ames, 1978, pp. 560-563.

Para aplicar estas tablas a los datos reales, los matemáticos conjeturaron que es necesario satisfacer cuando menos cuatro factores sobre la población estudiada:

- *Cada muestra debe ser independiente de las demás.*
- *Cada muestra se debe seleccionar de manera aleatoria con base en la población estudiada.*
- *Las poblaciones a partir de las cuales se obtienen las muestras deben tener una distribución normal.**
- *Las varianzas de cada población deben ser iguales, incluso cuando las medias son distintas, por ejemplo cuando hubo efecto terapéutico.*

Cuando los resultados indican que no se cumplen estas suposiciones no debe utilizarse esta técnica, que es el análisis de la varianza. Puesto que existe un factor (la dieta) que distingue a los diversos grupos experimentales, a esto se lo conoce como *análisis de la varianza de un solo factor o unidireccional*. Es posible utilizar otros tipos de análisis de la varianza (que aquí no se describen) para analizar los experimentos que comprenden varios factores experimentales.

La distribución de los posibles valores de F depende del tamaño de cada muestra y el número de muestras previstas, al igual que el valor exacto de F que corresponde al punto discriminatorio de 5%. Por ejemplo, en el estudio sobre la dieta, el número de muestras fue de cuatro y el tamaño de cada muestra de siete. Este fenómeno se introduce en las fórmulas matemáticas utilizadas para definir el valor al que F se torna “grande” en forma de dos medidas conocidas como parámetros del *grado de libertad* y casi siempre se representan con una v (la letra griega ν). Para este análisis, el grado de libertad entre grupos (también denominado grado de libertad del numerador, puesto que la varianza entre grupos se encuentra en el numerador de F) se define como el número de muestras m menos 1, o $v_n = m - 1$. Los grados de libertad dentro del grupo (o denominador) se describen como el número de muestras por 1 menos el tamaño de cada muestra, $v_d = m(n - 1)$. En el ejemplo de las dietas, los grados de libertad del numerador son de $4 - 1 = 3$ y los grados de libertad del denominador de $4(7 - 1) = 24$. Muchas veces estos grados de libertad confunden a las personas que trabajan con estadísticas. Tan sólo representan la manera como el *número de muestras* y el *ta-*

*Ésta es otra razón por la que se requieren datos de poblaciones de distribución normal para los métodos estadísticos paramétricos.

maño de las muestras se integran en las fórmulas matemáticas utilizadas para elaborar las tablas estadísticas.

TRES EJEMPLOS

Ahora ya se cuenta con las herramientas necesarias para inferir conclusiones a partir del razonamiento estadístico. A continuación se examinan ejemplos basados en los resultados publicados en la bibliografía médica. Se han tomado ciertas licencias de estos ejemplos por dos razones: a) los autores médicos y científicos suelen resumir sus datos brutos con estadísticas descriptivas (como las que se describen en el cap. 2) en lugar de los datos mismos; el resultado es que los “resultados de la bibliografía” que se muestran en este capítulo —y en el resto del libro— son la interpretación de lo que probablemente eran los datos brutos según las estadísticas descriptivas del artículo original;* b) el análisis de la varianza exige que cada muestra contenga el mismo número de miembros, lo que no sucede siempre en la realidad, de manera que se ajustó el tamaño de las muestras de los estudios originales para satisfacer este requisito. Con posterioridad se generalizaron los métodos estadísticos para aplicar los experimentos con diversos números de individuos en cada muestra o grupo terapéutico.

Glucemia en hijos de padres diabéticos

La diabetes es una enfermedad consecutiva al metabolismo anormal de los carbohidratos que se caracteriza por un exceso de azúcar en la sangre y la orina. La diabetes mellitus tipo I, o dependiente de insulina (IDDM), aparece en niños y adultos jóvenes. La diabetes mellitus tipo II, o no dependiente de insulina (NIDDM), casi siempre aparece en adultos mayores de 40 años de edad y se descubre al encontrar una glucemia elevada, no por las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La distribución de ambas variedades tiende a mostrar un patrón familiar; empero, puesto que la diabetes tipo II afecta a los adultos, existen muy pocos estudios sobre el comienzo de las anormalidades de la regulación glucémica en niños y adultos jóvenes. Gerald Berenson *et al.*[†] investigaron si era posible detectar anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos en los adultos jóvenes

*Puesto que Berenson *et al.* en ocasiones no emplearon métodos estadísticos descriptivos, el autor tuvo que simularlos a partir de los resultados de sus pruebas de hipótesis.

[†]G. S. Berenson, W. Bao, S. R. Srinivasan, “Abnormal Characteristics in Young Offspring of Parents with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus”. *Am. J. Epidemiol.*, 144:962-967, 1996.

sin diabetes cuyos padres padecieron diabetes tipo II. Identificaron a los padres que habían desarrollado diabetes en Bogalusa, Louisiana, en 1987 y 1988, y llevaron a cabo una encuesta entre niños de edad escolar. A continuación, entre 1989 y 1991, reunieron a los niños de estas familias, a quienes denominaron los *casos*. Al mismo tiempo, incluyeron a otros niños de edades similares pero con familias sin antecedentes diabéticos en el grupo *testigo*. Luego midieron diversas variables fisiológicas relacionadas con la diabetes, por ejemplo ciertos indicadores de la tolerancia a los carbohidratos (glucosa en ayuno, insulina, glucagon), presión arterial, colesterol, peso e índice de masa corporal.

Esta técnica se llama *estudio de observación*, ya que los investigadores obtuvieron sus datos de la simple observación de los sucesos sin controlarlos. Estos estudios tienden a acusar dos problemas potencialmente graves. En primer lugar, tal y como se describe en el capítulo 2, los grupos sufren a menudo variaciones que los investigadores no advierten o prefieren ignorar, y estas diferencias —originadas por *variables desconcertantes*— son las que provocan las divergencias de los hallazgos del investigador, no el tratamiento mismo. En segundo lugar, puede haber con facilidad sesgos propiciados por la memoria del paciente, la evaluación del investigador y la selección del grupo que se somete a la terapéutica o funciona como grupo testigo.

Sin embargo, los estudios de observación tienen varias ventajas. Primero, son bastante económicos puesto que la base es casi siempre la revisión de materiales preexistentes o información que ya se ha recolectado para otros fines (como expedientes médicos), además de que no suele ser necesario que el investigador intervenga de forma activa. Segundo, las consideraciones éticas o la práctica médica predominante impiden algunas veces la manipulación activa de la variable bajo estudio.

En vista de las dificultades potenciales de los estudios de observación, es indispensable que los investigadores especifiquen de manera explícita los criterios utilizados para asignar a cada individuo al grupo testigo o al de casos. Estas especificaciones ayudan a reducir al mínimo los sesgos del estudio y además permiten que el lector juzgue si las reglas empleadas para la clasificación tienen sentido.

Berenson *et al.*, idearon varios criterios explícitos para incluir a las personas en su estudio:

- *Un médico verificó el antecedente de diabetes en los padres y estudió el expediente médico para excluir la posibilidad de diabetes tipo I.*

- Ningún niño tenía ambos padres con diabetes.
- Los casos y testigos eran de edad similar ($SD\ 15.3 \pm 4.5$ y 15.1 ± 5.7).
- Los padres eran de raza caucásica.
- Los niños testigos se cotejaron de acuerdo con la edad de los padres provenientes de familias sin antecedentes de diabetes en los padres, abuelos, tíos o tías.

Al comparar los casos con los testigos se observó que la prevalencia de ciertos factores potencialmente desconcertantes en el estilo de vida, como tabaquismo, alcoholismo y consumo de anticonceptivos orales, era similar en ambos grupos.

La figura 3-7 recoge los resultados de la glucemia en ayuno en los 25 hijos de padres con diabetes tipo II y 25 testigos. En promedio, los hijos de padres diabéticos mostraron una glucemia de 86.1 mg/100 ml,

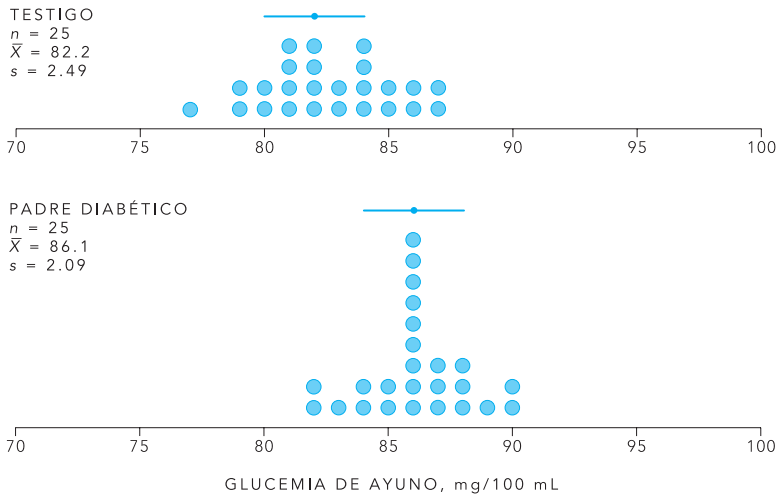


Figura 3-7 Resultados de un estudio en el que se compara la glucemia en ayuno de los hijos de padres con diabetes tipo II y los hijos de padres sin diabetes. La glucemia de ayuno de cada niño corresponde al círculo en la concentración correspondiente. La glucemia promedio de ayuno en los niños con padres diabéticos es mayor que la de los hijos de padres sin la afección. El problema estadístico radica en investigar si la diferencia se debe de forma exclusiva a la obtención aleatoria de muestras o a un efecto real de las diferencias en los antecedentes familiares.

mientras que en los testigos ésta fue de 82.2 mg/100 ml. No se reconocieron variaciones mayores de la glucemia en ayuno en los dos grupos. La desviación estándar de la glucemia fue de 2.09 y 2.49 mg/100 ml, respectivamente.

¿En qué proporción concuerdan estos resultados con la hipótesis nula que señala que la glucemia en ayuno en los hijos de padres con diabetes tipo II y los hijos de padres sanos es igual? Dicho de otra forma, ¿qué tan probable es que las diferencias entre las muestras de hijos que se presentan en la figura 3-7 se deban a la obtención aleatoria de muestras y no a la presencia o ausencia de un antecedente diabético?

Para responder a esta pregunta se efectúa un análisis de la varianza.

Primero se calcula la varianza dentro de los grupos tras promediar las varianzas de los dos grupos de niños.

$$\begin{aligned}s_{\text{den}}^2 &= \frac{1}{2} (s_{\text{diabetes}}^2 + s_{\text{tes}}^2) \\ &= \frac{1}{2} (2.09^2 + 2.49^2) = 5.28 \text{ (mg/100 ml)}^2\end{aligned}$$

A continuación se calcula la varianza entre grupos. El primer paso consiste en computar el error estándar de la media al deducir la desviación estándar de ambas medias de las muestras. El promedio de ambas medias es:

$$\begin{aligned}\bar{X} &= \frac{1}{2} (\bar{X}_{\text{diabetes}} + \bar{X}_{\text{tes}}) \\ &= \frac{1}{2} (68.1 + 82.2) = 84.2 \text{ mg/100 ml}\end{aligned}$$

En consecuencia, la desviación estándar de las medias es:

$$\begin{aligned}s_{\bar{X}} &= \sqrt{\frac{(\bar{X}_{\text{diabetes}} - \bar{X})^2 + (\bar{X}_{\text{tes}} - \bar{X})^2}{m - 1}} \\ &= \sqrt{\frac{(86.1 - 84.2)^2 + (82.2 - 84.2)^2}{2 - 1}} = 2.76 \text{ mg/100 ml}\end{aligned}$$

El tamaño de la muestra n es de 25, así que la varianza de la población entre los grupos es de:

$$s_{\text{ent}}^2 = ns_{\bar{x}}^2 = 25(2.76^2) = 190.13 \text{ (mg/100 ml)}^2$$

Por último, la relación entre ambos cálculos de la varianza de la población es:

$$F = \frac{s_{\text{ent}}^2}{s_{\text{den}}^2} = \frac{190.13}{5.28} = 36.01$$

Los grados de libertad del numerador corresponden al número de grupos menos 1, así que $v_n = 2 - 1 = 1$, y los grados de libertad del denominador corresponden al número de grupos multiplicado por 1 menos que el tamaño de la muestra, o $v_d = 2(25 - 1) = 48$. Véase debajo de la columna 1 y la fila 48 del cuadro 3-1. Esta cifra indica que existe menos de 1% de posibilidades de que F sea mayor de 7.19; por lo tanto, se concluye que el valor de F en las observaciones es “grande” y se rechaza la hipótesis nula según la cual no existen diferencias en la glucemia promedio en los dos grupos de niños que se muestran en la figura 3-7.

Al rechazar la hipótesis nula que se refiere a diferencias nulas, puede afirmarse que los hijos de padres diabéticos tienen una glucemia de ayuno más elevada que los testigos.

Halotano o morfina en la operación de corazón abierto

El halotano es un fármaco que se utiliza con frecuencia para inducir la anestesia general puesto que es fácil de usar, potente, no inflamable y muy seguro. El halotano puede transportarse con oxígeno, de tal forma que puede vaporizarse y administrarse al paciente con el mismo equipo usado para ventilarlo. El enfermo lo absorbe y libera a través de los pulmones, lo que permite cambiar la profundidad de la anestesia con mayor rapidez en comparación con la administración de medicamentos intravenosos. No obstante, reduce la capacidad de bombeo del corazón de modo directo al deprimir al miocardio mismo (músculo cardíaco) y de manera indirecta al aumentar la capacidad venosa periférica. Algunos anestesiólogos consideran que estos efectos pueden ocasionar complicaciones en las personas con problemas cardíacos, así que recomiendan

emplear morfina como anestésico en estos casos por sus efectos mínimos o nulos sobre el rendimiento cardíaco en la posición supina. Conahan *et al.** compararon ambos anestésicos en numerosos individuos sometidos a la sustitución o reparación de las válvulas cardíacas.

Con la finalidad de obtener dos muestras similares de pacientes cuya única diferencia fuera el tipo de anestesia utilizado, seleccionaron al azar la anestesia para cada sujeto incluido en el estudio.

Durante la operación registraron algunas variables hemodinámicas, como la presión arterial antes de la inducción anestésica, después de la anestesia pero antes de la incisión y durante otros periodos importantes del procedimiento. Además, consignaron información sobre la estancia posoperatoria en la unidad de cuidados intensivos, el tiempo total de hospitalización y las muertes que sobrevinieron durante ese periodo. Una vez que se disponga de las herramientas estadísticas del capítulo 5 se analizarán estos últimos datos. Por ahora la atención se centra en una medida representativa de la presión: la presión arterial media inferior entre el inicio de la anestesia y el momento de la incisión. Esta variable constituye una buena medida de la depresión del sistema cardiovascular antes de emprender cualquier estímulo quirúrgico. De manera específica, se investigará la hipótesis nula que sostiene que, en promedio, no se observaron diferencias entre los pacientes, sea que se anestesiaran con halotano o morfina.

La figura 3-8 muestra la presión media inferior observada desde el comienzo de la anestesia hasta el momento de la incisión en 122 pacientes, la mitad de los cuales recibió la anestesia con cada fármaco. Las presiones se redondearon al número par más próximo y la presión de cada individuo se representa con un círculo. En promedio, los sujetos que recibieron halotano mostraron presiones 6.3 mmHg menores que los sometidos a la morfina. Se advierte cierta superposición de las presiones en ambos grupos por la variabilidad biológica en la manera como las distintas personas responden a la anestesia. Las desviaciones estándar en las presiones son de 12.2 y 14.4 mmHg para los sujetos que recibieron halotano y morfina, respectivamente. En vista de estos resultados, ¿es suficiente la diferencia de 6.3 mmHg para asegurar que el halotano precipitó una presión media más baja?

*T. J. Conahan III, A. J. Ominsky, H. Wollman, y R. A. Stroth, "A Prospective Random Comparison of Halothane and Morphine for Open-Heart Anesthesia: One Year's Experience," *Anesthesiology*, **38**:528–535, 1973.

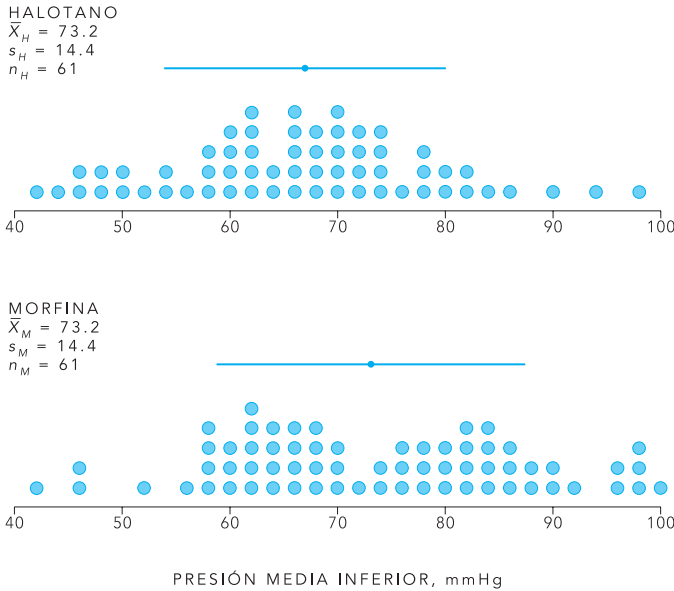


Figura 3-8 Presión media inferior entre el comienzo de la anestesia y la incisión durante el procedimiento de corazón abierto en sujetos anestesiados con halotano y morfina. ¿Concuerdan las diferencias observadas con la hipótesis según la cual, en promedio, el anestésico no modifica la presión arterial?

Con el fin de responder a esta interrogante, se realiza un análisis de la varianza de la misma manera como se hizo para comparar la duración de las hospitalizaciones en el estudio sobre glucemia en hijos de padres diabéticos. Se calcula la varianza dentro de los grupos al promediar la varianza obtenida a partir de ambas muestras:

$$s_{\text{den}}^2 = 1/2 (s_{\text{hilo}}^2 + s_{\text{mor}}^2) = 1/2 (12.2^2 + 14.4^2) = 178.1 \text{ mmHg}^2$$

Esta varianza de la población se computó a partir de las varianzas de cada muestra, de manera que no está sujeta a las diferencias de las medias.

A continuación se calcula la varianza de la población tras suponer que la hipótesis nula según la cual el halotano y la morfina tienen el mismo efecto sobre la presión media es verdadera. En este caso, ambos

grupos de pacientes de la figura 3-8 son tan sólo dos muestras aleatorias obtenidas a partir de una sola población. Como resultado, la desviación estándar de la media de la muestra es un cálculo del error estándar de la media. El promedio de las dos medias de las muestras es:

$$\bar{X} = \frac{1}{2} (\bar{X}_{\text{hlo}} + \bar{X}_{\text{mor}}) = \frac{1}{2} (66.9 + 73.2) = 70 \text{ mmHg}$$

La desviación estándar de $m =$ medias de las dos muestras es:

$$\begin{aligned} s_{\bar{X}} &= \sqrt{\frac{(\bar{X}_{\text{hlo}} - \bar{X})^2 + (\bar{X}_{\text{mor}} - \bar{X})^2}{m - 1}} \\ &= \sqrt{\frac{(66.9 - 70.0)^2 + (73.2 - 70.0)^2}{2 - 1}} = 4.46 \text{ mmHg} \end{aligned}$$

En virtud de que el tamaño de la muestra n es de 61, el cálculo de la varianza de la población computado a partir de la variabilidad de la media de la muestra es:

$$s_{\text{ent}}^2 = n s_{\bar{X}}^2 = 61(4.46^2) = 1\,213 \text{ mmHg}^2$$

Para comprobar si estos dos cálculos son consistentes:

$$F = \frac{s_{\text{ent}}^2}{s_{\text{den}}^2} = \frac{1\,213}{178.1} = 6.81$$

Los grados de libertad para el numerador son $v_n = m - 1 = 2 - 1 = 1$ y los grados de libertad para el denominador son $v_d = m(n - 1) = 2(61 - 1) = 120$. Puesto que $F = 6.81$ es mayor que el valor crítico de 3.92 del cuadro 3-1 (interpolado), se concluye que existe una probabilidad menor de 5% de que los datos se obtuvieran de una sola población. En otras palabras, es posible asegurar que el halotano provocó una presión media inferior respecto de la morfina.

En vista de la variabilidad de la respuesta entre los pacientes a cada medicamento (que se mide por medio de la desviación estándar), ¿puede esperarse que este resultado significativo desde el punto de vista *estadís-*

tico sea *significativo* desde el punto de vista *clínico*? Más adelante se responde esta pregunta.

Disfunción menstrual en corredoras de fondo

Algunas veces la menstruación esporádica o ausente constituye un síntoma de alguna anormalidad metabólica, como anorexia nerviosa (trastorno psicológico en el que la persona deja de comer y con el tiempo experimenta consunción) o tumor hipofisiario. Otras veces frustra el deseo de una mujer de tener hijos. Otras más es un efecto colateral de los anticonceptivos o bien significa que una mujer está embarazada o en el umbral de la menopausia. Los ginecólogos atienden a numerosas mujeres que se quejan de irregularidades menstruales y deben elegir la mejor manera de diagnosticar y quizá corregir este problema. Además de estas explicaciones posibles, se ha demostrado que el ejercicio agotador repercute en ocasiones en el ciclo ovulatorio, quizá al modificar el porcentaje de grasa corporal. En fecha reciente se han popularizado el trote y la carrera de fondo, así que Edwin Dale *et al.** decidieron investigar si existe alguna relación entre la frecuencia de los periodos menstruales y la magnitud del ejercicio que realiza la mujer, además de buscar los posibles efectos de éste sobre el peso corporal, la grasa y la concentración circulante de las hormonas que intervienen en el ciclo menstrual.

Estos investigadores llevaron a cabo un estudio de observación en tres grupos de mujeres. Los primeros dos se integraron con voluntarias que corrían de manera habitual como ejercicio y el tercero lo conformó el grupo testigo, constituido por mujeres que no corrían pero que por lo demás eran semejantes a las de los otros dos grupos. Las corredoras se dividieron en *trotadoras* que corrían con intensidad “leve y acompasada” entre cinco y 30 millas (8 y 48 km) por semana y las *corredoras* que abarcaban distancias mayores de 30 millas (48 km) a la semana al combinar un ejercicio más lento de fondo con la carrera de velocidad. Los investigadores utilizaron una encuesta para demostrar que los tres grupos eran similares en cuanto a la magnitud de la actividad física realizada (además de la carrera), distribución de edades, talla, ocupación y método anticonceptivo empleado.

En la figura 3-9 se muestra el número de periodos menstruales anuales para las 26 mujeres de cada grupo experimental. El promedio en las mujeres del grupo testigo fue de 11.5 menstruaciones por año, el de

*E. Dale, D. H. Gerlach, y A. L. Wilhite, “Menstrual Dysfunction in Distance Runners,” *Obstet. Gynecol.*, **54**:47–53, 1979.

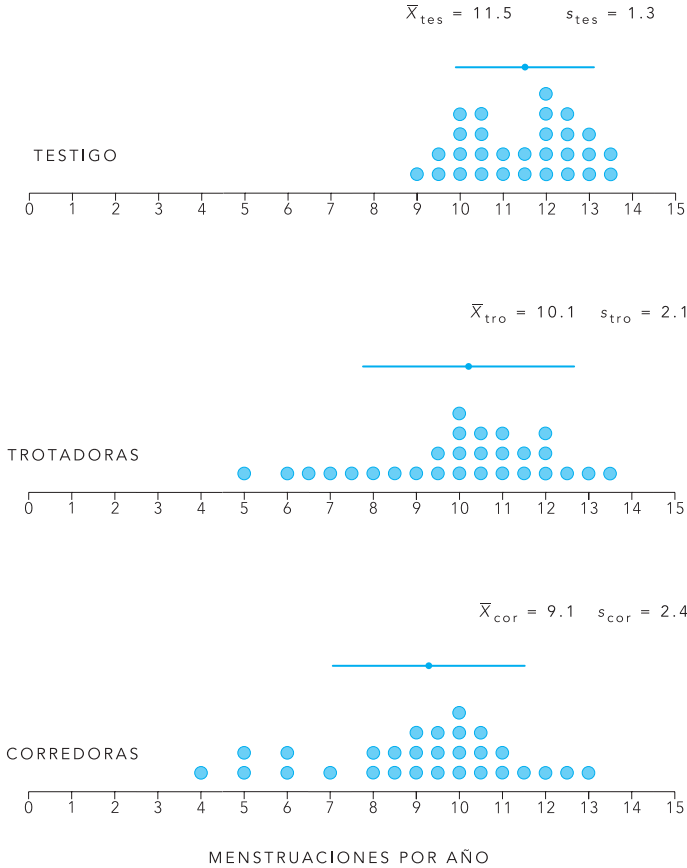


Figura 3-9 Número de ciclos menstruales por año en mujeres sedentarias, trotadoras y corredoras de fondo. Los valores promedio de las tres muestras fueron distintos. ¿Esta variación se aleja de lo esperado en una muestra aleatoria, es decir, la cantidad de ejercicio carece de efectos sobre el número de ciclos menstruales o bien es consistente con la presuposición de que el ejercicio modifica la menstruación? Además, en caso de que existiera un efecto, ¿éste difiere en las trotadoras y corredoras de fondo?

las trotadoras fue de 10.1 y el de las corredoras de 9.1. ¿Son consistentes estas diferencias en cuanto al número promedio de menstruaciones con el hallazgo esperable a partir de la variabilidad dentro de cada grupo?

Para responder a esta pregunta se calcula primero la varianza de la población tras promediar la varianza dentro de cada grupo:

$$\begin{aligned}
 s_{\text{den}}^2 &= \frac{1}{3} (s_{\text{tes}}^2 + s_{\text{tro}}^2 + s_{\text{cor}}^2) \\
 &= \frac{1}{3} (1.3^2 + 2.1^2 + 2.4^2) = 3.95 \text{ (menstruaciones/año)}^2
 \end{aligned}$$

Para computar la varianza de la población con base en la variabilidad de la media de la muestra, en primer lugar debe deducirse el error estándar de la media al calcular la desviación estándar de la media de los tres ejemplos. Puesto que el promedio de las tres medias es:

$$\begin{aligned}
 \bar{X} &= \frac{1}{3} (\bar{X}_{\text{tes}} + \bar{X}_{\text{tro}} + \bar{X}_{\text{cor}}) \\
 &= \frac{1}{3} (11.5 + 10.1 + 9.1) = 10.2 \text{ menstruaciones/año}
 \end{aligned}$$

El cálculo del error estándar es:

$$\begin{aligned}
 s_{\bar{X}} &= \sqrt{\frac{(\bar{X}_{\text{tes}} - \bar{X})^2 + (\bar{X}_{\text{tro}} - \bar{X})^2 + (\bar{X}_{\text{cor}} - \bar{X})^2}{m - 1}} \\
 &= \sqrt{\frac{(11.5 - 10.2)^2 + (10.1 - 10.2)^2 + (9.1 - 10.2)^2}{3 - 1}} \\
 &= 1.206 \text{ menstruaciones/año}
 \end{aligned}$$

El tamaño de la muestra n es 26, de tal modo que para calcular la varianza de la población a partir de la variabilidad de la media:

$$s_{\text{ent}}^2 = ns_{\bar{X}}^2 = 26(1.206^2) = 37.79 \text{ (menstruaciones/año)}^2$$

Por último:

$$F = \frac{s_{\text{ent}}^2}{s_{\text{den}}^2} = \frac{37.79}{3.95} = 9.56$$

El numerador tiene $m - 1 = 3 - 1 = 2$ grados de libertad y el denominador $m(n - 1) = 3(26 - 1) = 75$ grados de libertad. Al interpolarlo en el cuadro 3-1 se advierte que F es mayor de 4.90 sólo 1% del tiempo cuando todos los grupos se obtienen a partir de una sola población; se concluye que trotar y correr repercuten sobre la frecuencia de los periodos menstruales.

Cuando una mujer acude con su ginecólogo por menstruaciones irregulares o esporádicas, el médico debe buscar no sólo anomalías bioquímicas, sino también averiguar si la paciente acostumbra correr.

Quedan algunas dudas: ¿cuál de los tres grupos difirió de los demás?, ¿es necesario correr un maratón para anticipar una disfunción menstrual o también se observa con el ejercicio menos extenuante?, ¿su efecto es gradual, esto es, más pronunciado en comparación con el ejercicio más agotador? Por ahora hay que diferir las respuestas a estas interrogantes hasta que se diseñe otra herramienta estadística, la prueba de la *t*, en el capítulo 4.

PROBLEMAS

- 3-1** Para estudiar los cambios celulares en las personas que tienden a padecer diabetes, Kitt Peterson *et al.* (“Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with Type 2 diabetes,” *N. Engl. J. Med.* **350**:664–671, 2004) estudiaron el potencial de las células musculares en niños sanos y niños con resistencia insulínica para convertir la glucosa en trifosfato de adenosina (ATP), que es la “molécula energética” que producen las células musculares para suscitar una contracción. El cuerpo elabora insulina para que las células transformen la glucosa, y las células musculares de los individuos con resistencia insulínica no responden con normalidad a esta transformación. Midieron la cantidad de ATP producida por gramo de tejido muscular después de suministrar a los participantes del estudio una dosis de glucosa. Las personas del grupo testigo produjeron 7.3 $\mu\text{mol/g}$ de músculo/min de ATP (desviación estándar de 2.3 $\mu\text{mol/g}$ de músculo/min) y los individuos con resistencia insulínica produjeron 5.0 $\mu\text{mol/g}$ de músculo/min (desviación estándar de 1.9 $\mu\text{mol/g}$ de músculo/min). Había 15 niños en cada grupo. ¿Existe alguna diferencia en el ritmo con el que estos dos grupos elaboran ATP?
- 3-2** En general, se considera que el contacto esporádico y breve con los contaminantes del tabaco, como monóxido de carbono, nicotina, benzo[*a*]pireno y óxidos de nitrógeno, no perjudica de manera permanente la función pulmonar en los adultos sanos que no fuman. Para investigar esta hipótesis, James White y Herman Froeb (“Small-Airways Dysfunction in Nonsmokers Chronically Exposed to Tobacco Smoke,” *N. Engl. J. Med.*, **302**:720–723, 1980, con autorización) cuantificaron la función pulmonar en los fumadores y no fumadores durante un estudio sobre el “perfil de la condición física” llevado a cabo en la *University of California*, en San Diego. Midieron la rapidez con la que una persona puede expulsar aire de los pulmones (flujo espiratorio medio forzado). La enfermedad

de las vías respiratorias pequeñas se acompaña de flujo espiratorio medio reducido. White y Froeb hallaron lo siguiente en las mujeres que estudiaron:

Grupo	Núm. de individuos	Flujo espiratorio medio forzado (L/s)	
		Promedio	SD
No fumadoras			
Trabajan en un ambiente sin humo de tabaco	200	3.17	0.74
Trabajan en un ambiente con humo de tabaco	200	2.72	0.71
Fumadoras menores	200	2.63	0.73
Fumadoras moderadas	200	2.29	0.70
Grandes fumadoras	200	2.12	0.72

¿Existe evidencia de que la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, según esta prueba, difiera en los diversos grupos experimentales?

3-3 La concentración plasmática elevada de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se acompaña de un menor riesgo de padecer cardiopatía coronaria. Varios estudios sugieren que el ejercicio vigoroso eleva la concentración de HDL. Con el fin de investigar si el trote incrementa la concentración plasmática de HDL, G. Harley Hartung *et al.* (“Relation of Diet to High-Density-Lipoprotein Cholesterol in Middle-Aged Marathon Runners, Joggers, and Inactive Men,” *N. Engl. J. Med.*, **302**:357–361, 1980, con autorización) cuantificaron la concentración de HDL en corredores de maratón, trotadores y varones sedentarios (35 a 66 años de edad). La concentración promedio de HDL en estos últimos fue de 43.3 mg/100 ml con una desviación estándar de 14.2 mg/100 ml. La media y desviación estándar de la concentración de HDL en los trotadores y maratonistas fueron de 58.0 y 17.7 mg/100 ml y 64.8 y 14.3 mg/100 ml, respectivamente. Si cada grupo constaba de 70 varones, compruebe la hipótesis que sostiene que no existen diferencias en la concentración promedio de HDL en los diversos grupos.

3-4 Cuando al músculo cardíaco se lo priva brevemente de oxígeno —situación conocida como isquemia— deja de contraerse y si la isquemia es lo suficientemente prolongada o pronunciada, muere. Cuando el músculo perece, se dice que la persona ha sufrido un infarto del miocardio. Lo sorprendente es observar que el músculo

tiene mayor potencial para sobrevivir al episodio más agresivo cuando el músculo cardíaco se somete a un periodo breve de isquemia antes de un episodio isquémico intenso. Este fenómeno se conoce como precondicionamiento isquémico. En este mecanismo protector participa la activación de los receptores A1 de adenosina, que estimulan a la cinasa C de proteína (PKC), que es una proteína que interviene en varias funciones celulares como proliferación, migración, secreción y muerte celular. Akihito Tsuchida *et al.* (“ α_1 -Adrenergic Agonist Precondition Rabbit Ischemic Myocardium Independent of Adenosine by Direct Activation of Protein Kinase C,” *Circ. Res.*, **75**:576–585, 1994) dedujeron que quizá los receptores adrenérgicos α_1 desempeñaban una función independiente en este proceso. Con objeto de responder a esta interrogante, Tsuchida *et al.*, sometieron a varios corazones aislados de conejo a una isquemia breve de 5 min o bien expusieron los corazones a diversos agonistas y antagonistas de adenosina y adrenérgicos α_1 . En cualquier caso, después de un periodo de recuperación de 10 min, el corazón se sometió a isquemia durante 30 min y se midió el tamaño del infarto resultante. Si cada grupo estaba formado por siete corazones de conejo, ¿existen datos de que el tratamiento previo con isquemia o algún fármaco tenga algún efecto sobre el tamaño del infarto, que se cuantifica como el volumen de músculo cardíaco que muere?

Grupo	Tamaño del infarto (cm ³)	
	Media	SEM
Testigo	0.233	0.024
Preacondicionamiento isquémico (PC)	0.069	0.015
Agonista de los receptores adrenérgicos α_1 (fenilefrina)	0.065	0.008
Antagonista de los receptores de adenosina (8-p-[sulfofenil] teofilina)	0.240	0.033
Antagonista de los receptores adrenérgicos α_1 (fenoxibenzamina)	0.180	0.033
Inhibidor de la cinasa C de proteínas (polimixina B)	0.184	0.038

3-5 El riesgo de padecer una fractura de la columna vertebral es distinto en varones y mujeres. Los primeros tienen mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de fractura ósea hasta los 45 años de edad, lo que quizá se debe al mayor índice traumático de los varones durante este lapso. No obstante, después de los 45 años, las mujeres acusan mayor riesgo de una fractura de la columna vertebral, tal

vez por la mayor frecuencia de osteoporosis relacionada con la edad, enfermedad caracterizada por una densidad ósea reducida. S. Kudlacek *et al.* (“Gender Differences in Fracture Risk and Bone Mineral Density,” *Maturitas*, **36**:173–180, 2000) investigaron la relación existente entre el sexo y la densidad ósea en un grupo de adultos mayores que habían experimentado una fractura vertebral. Sus resultados se muestran a continuación. ¿Existen diferencias en cuanto a la densidad ósea vertebral entre los varones y las mujeres de edad similar que han sufrido una fractura vertebral?

Grupo	Densidad ósea vertebral (mg/cm ³)		
	<i>n</i>	Media	SEM
Mujeres con fracturas óseas	50	70.3	2.55
Varones con fracturas óseas	50	76.2	3.11

3-6 El término agotamiento describe el estado de fatiga, frustración e irritación que se manifiestan por falta de entusiasmo por el trabajo y la sensación de hallarse atrapado en él. Esta situación suele presentarse durante el tratamiento de un paciente con una enfermedad grave. En los últimos años, el SIDA se ha sumado a la lista de enfermedades que tienen con frecuencia efectos negativos sobre los profesionales que atienden a las personas que sufren estas enfermedades. Con el fin de averiguar si existen diferencias en el agotamiento que acompaña a la atención de los pacientes con SIDA o a los sujetos con otras afecciones, J. López-Castillo *et al.* (“Emotional Distress and Occupational Burnout in Health Care Professionals Serving HIV-Infected Patients: A Comparison with Oncology and Internal Medicine services,” *Psychother. Psychosom.* **68**:348–356, 1999) aplicaron el cuestionario con la lista de agotamiento de Maslach (*Maslach Burnout Inventory*) a los clínicos que ejercían en cuatro departamentos: enfermedades infecciosas, hemofilia, oncología y medicina interna en España. (El 90% de los pacientes del área de enfermedades infecciosas y 60% de los individuos de la unidad de hemofilia eran positivos al VIH). ¿Existen diferencias en cuanto al agotamiento de los profesionales de salud que trabajan en estas unidades?

	Enfermedades infecciosas	Hemofilia	Oncología	Medicina interna
Media	46.1	35.0	44.4	47.9
Desviación estándar	16.1	11.1	15.6	18.2
Tamaño de la muestra	25	25	25	25

3-7 Las dosis elevadas de estrógenos interfieren con la fecundidad masculina en numerosos animales, incluido el ratón. No obstante, las distintas cepas de ratones responden de diferente manera a los estrógenos. Para comparar la respuesta a los estrógenos en diversas cepas de ratones, Spearow *et al.* (“Genetic Variation in Susceptibility to Endocrine Disruption by Estrogen in Mice,” *Science*, **285**:1259–1261, 1999) implantaron cápsulas de 1 µg de estrógenos en cuatro cepas distintas de machos jóvenes. Después de 20 días midieron su peso testicular y encontraron lo siguiente:

Cepa de ratón	n	Peso testicular (mg)	
		Media	SEM
CD-1	13	142	6
S15/JIs	16	82	3
C17/JIs	17	60	5
B6	15	38	3

¿Basta la evidencia para concluir que la respuesta a los estrógenos es distinta en cada cepa estudiada? (Las fórmulas para el análisis de la varianza con muestras de tamaño desigual se encuentran en el Apéndice A.)

3-8 Varios estudios sugieren que los pacientes esquizofrénicos tienen un IQ menor del que tenían antes de que comenzara la enfermedad (IQ premórbido) de lo que se esperaría encontrar según las variables familiares y ambientales. Estas deficiencias se pueden reconocer durante la infancia y aumentan con la edad. Catherine Gilvarry *et al.* (“Premorbid IQ in Patients with Functional Psychosis and Their First-Degree Relatives,” *Schizophr. Res.* **41**:417–429, 2000) investigaron si esto también sucede en los sujetos con psicosis afectiva, que comprende al trastorno esquizoafectivo, la manía y la depresión mayor. Además, evaluaron si era posible detectar deficiencias del IQ en los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de las personas con psicosis afectiva. Aplicaron la Prueba Nacional de Lectura para el Adulto (NART, *National Adult Reading Test*), que constituye un indicador del IQ premórbido, a un grupo de pacientes con psicosis afectiva, sus familiares de primer grado y un grupo de individuos sanos sin antecedentes psiquiátricos. También tomaron en cuenta la aparición de complicaciones obstétricas (OC) durante el nacimiento del paciente psicótico, que constituye otro factor de riesgo para el desarrollo intelectual deficiente. ¿Existe evidencia de que la calificación de la NART difiera en los diversos grupos de personas? (Las fórmulas

utilizadas para el análisis de la varianza con muestras de tamaño desigual se hallan en el Apéndice A.)

Grupo	n	Calificación de NART	
		Media	SD
Testigos	50	112.7	7.8
Pacientes psicóticos (sin complicaciones obstétricas)	28	111.6	10.3
Familiares de pacientes psicóticos (sin complicaciones obstétricas)	25	114.3	12.1
Pacientes psicóticos con complicaciones obstétricas	13	110.4	10.1
Familiares de pacientes psicóticos con complicaciones obstétricas	19	116.4	8.8

El caso especial de dos grupos: la prueba de la t

Como se indicó en el capítulo 3, para muchas investigaciones sólo es necesario comparar dos grupos. Además, según lo ilustra el último ejemplo de ese capítulo, cuando existen más de dos grupos, el análisis de la varianza permite concluir tan sólo que los resultados no concuerdan con la hipótesis que afirma que todas las muestras se obtuvieron a partir de una sola población. No contribuye a decidir cuál(es) tiene más probabilidades de diferir respecto de las demás. Para responder a estas interrogantes se describe ahora un procedimiento diseñado en particular para comprobar las diferencias de dos grupos: la *prueba de la t* o *prueba de la t de Student*. A pesar de desarrollar la prueba de la t desde el principio, al final se demuestra que sólo se trata de otra manera de llevar a cabo el análisis de la varianza. En específico se mostrará que $F = t^2$ cuando existen dos grupos.

La prueba de la t es el procedimiento estadístico más común en las publicaciones médicas y se halla en más de la mitad de los artículos de la bibliografía general. Además de utilizarse para comparar ambas medias de los grupos, se aplica casi siempre para comparar a varios grupos

por parejas; por ejemplo, se contrastan diversas intervenciones con una situación testigo o el estado del paciente en distintos momentos después de realizar una intervención; las más de las veces se utiliza de modo incorrecto. En la figura 4-1 se muestran los resultados del análisis del empleo de las pruebas de la t para la revista médica *Circulation*; en 54% de los artículos se empleó la prueba de la t , casi siempre para analizar experimentos en los que no resulta apropiada. Como se verá más adelante, este uso equívoco eleva la probabilidad de rechazar la hipótesis nula que postula la ausencia de efecto alguno por arriba del nivel nominal, por ejemplo 5%, utilizado para seleccionar el criterio de valoración para un “gran” valor de la prueba estadística de la t . En la práctica, esta medida incrementa la probabilidad de concluir que cierto tratamiento produjo algún efecto cuando la evidencia no apoya ese resultado.

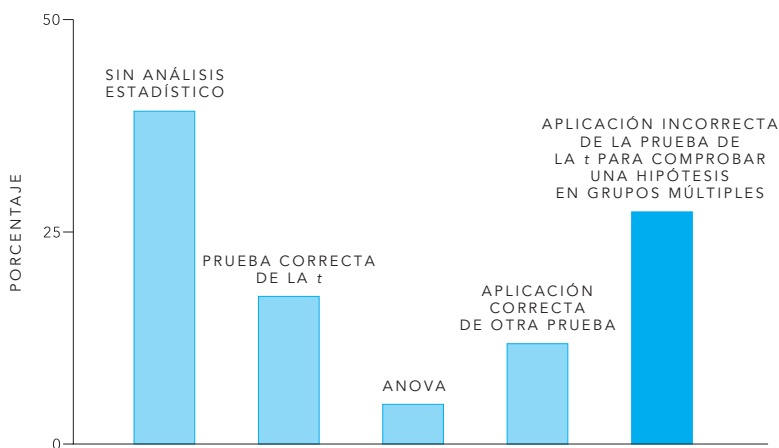


Figura 4-1 De los 142 artículos originales publicados en el vol. 56 de *Circulation* (sin incluir los informes radiográficos, clinicopatológicos y de casos), 39% no utilizó estadísticas; 34% aplicó de forma correcta una prueba de la t para comparar dos grupos, análisis de la varianza (ANOVA) u otros métodos, y 27% empleó de modo incorrecto la prueba de la t para comparar más de dos grupos entre sí. Veinte años después, el uso incorrecto de la prueba de la t para comparar a más de dos grupos es todavía un error común en las publicaciones biomédicas. (Tomado de S. A. Glantz, “How to Detect, Correct, and Prevent Errors in the Medical Literature,” *Circulation*, **61**:1–7, 1980. Con autorización de American Heart Association, Inc.)

MÉTODO GENERAL

Suponga que se desea probar un fármaco nuevo que tal vez sea un diurético efectivo. Se reúne a un grupo de 10 personas y se las asigna al azar a dos grupos: uno testigo que recibe placebo y otro experimental al que se le prescribe el medicamento; a continuación se mide la cantidad de orina producida durante 24 h. La figura 4-2A muestra los resultados. La producción promedio de orina en el grupo que consumió el diurético es 240 ml mayor que la del grupo que recibió el placebo. Sin embargo, al observar los resultados de la figura 4-2A no se reconoce una evidencia convincente de que esta diferencia se deba a algo más que la simple obtención aleatoria de las muestras.

No obstante, se insiste en el problema y ahora se administran placebo o fármaco a otros 30 individuos para obtener los resultados mostrados en la figura 4-2B. Las medias de las respuestas de ambos grupos, así como las desviaciones estándar, son casi idénticas a las obtenidas en las muestras más pequeñas de la figura 4-2A. Sin embargo, la mayor parte de los lectores se fía más de los resultados de la figura 4-2B y menos en los de la figura 4-2A para aseverar que el diurético incrementó el gasto urinario promedio, pese a que las muestras en ambas figuras son representativas de la población original. ¿Por qué?

A medida que el tamaño de la muestra aumenta, la mayor parte de los lectores confía más en sus cálculos de la media poblacional, de tal manera que empiezan a discernir una diferencia entre las personas que toman placebo o fármaco. No debe olvidarse que el error estándar de la media mide la incertidumbre respecto del cálculo de la media verdadera de la población basada en una muestra. Además, conforme el tamaño de la muestra se incrementa, el error estándar de la media disminuye como sigue:

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

donde n es el tamaño de la muestra y σ es la desviación estándar de la población a partir de la cual se obtuvo la muestra. A medida que el tamaño de la muestra aumenta, la incertidumbre en cuanto al cálculo de la diferencia de las medias entre las personas que recibieron placebo y los pacientes que tomaron el fármaco disminuye en relación con la diferencia de la media. En consecuencia, es posible tener mayor certeza de que el medicamento posee en verdad un efecto. Dicho de mejor forma, dismi-

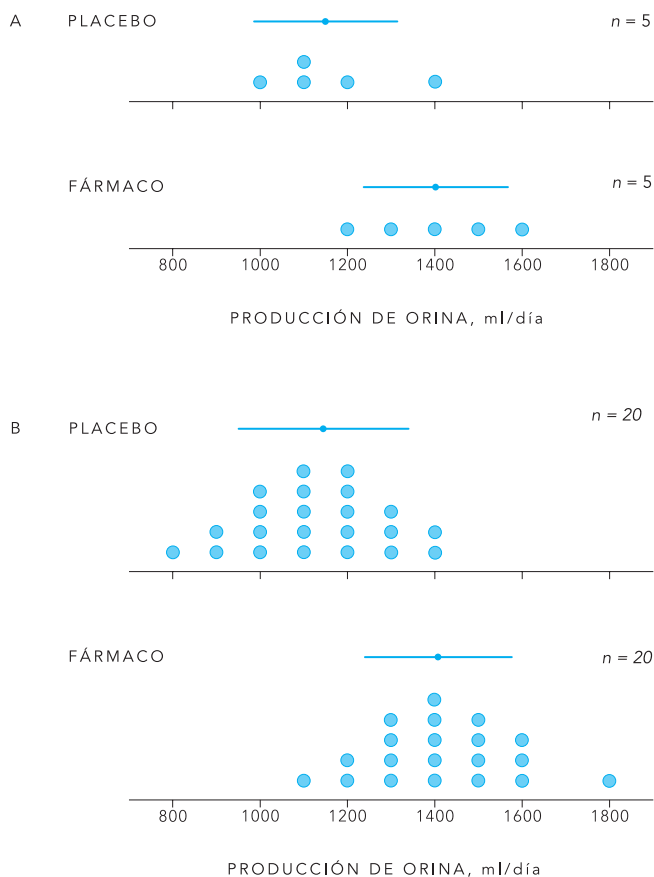


Figura 4-2 **A**, resultados de un estudio en el que cinco personas recibieron un placebo y otras cinco se sometieron a tratamiento con un fármaco que al parecer incrementaba la producción diaria de orina. En promedio, las cinco personas que recibieron el fármaco produjeron más orina que el grupo del placebo. ¿Estos resultados constituyen evidencia convincente de que el fármaco es un diurético efectivo? **B**, resultados de un estudio similar con 20 personas en cada grupo. Las medias y desviaciones estándar de ambos grupos son similares a los resultados del panel **A**. ¿Estos resultados constituyen evidencia convincente de que el fármaco es un diurético efectivo? Si cambió de parecer, ¿por qué?

nuye la incertidumbre respecto de la hipótesis que sostiene que el fármaco carece de efectos, en cuyo caso ambas muestras de pacientes podrían considerarse dos muestras obtenidas a partir de una misma población.

Para formalizar este razonamiento, examínese la siguiente proposición:

$$t = \frac{\text{diferencia de la media de las muestras}}{\text{error estándar de la diferencia en la media de las muestras}}$$

Cuando esta proporción es pequeña se concluye que los resultados son consistentes con la hipótesis que asegura que ambas muestras se recogieron de una sola población. Cuando esta relación es demasiado grande, se infiere que es poco probable que las muestras procedieran de una sola población y es posible afirmar que el tratamiento (p. ej., el diurético) genera algún efecto.

Aunque el énfasis de este razonamiento difiere del utilizado para diseñar el análisis de la varianza, en esencia es el mismo. En ambos casos se compara la magnitud relativa de las diferencias en las medias de las muestras con la dimensión de la variabilidad esperada al observar dentro de las muestras.

Para calcular la proporción de t se deben conocer dos factores: la diferencia de las medias de las muestras y el error estándar de esta diferencia. Es fácil calcular la diferencia de las medias de las muestras; tan sólo se resta. Sin embargo, la estimación del error estándar requiere más trabajo. Se empieza con un problema un poco más general que el de encontrar la desviación estándar de la diferencia de dos números obtenidos al azar a partir de la misma población.

DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE UNA DIFERENCIA O UNA SUMA

La figura 4-3A muestra una población de 200 miembros. La media es 0 y la desviación estándar 1. Ahora presupóngase que se toman dos muestras al azar y se calcula su diferencia. La figura 4-3B señala este resultado para ambos miembros y se representa por medio de círculos negros en el panel A. Si se obtienen cinco pares más de muestras (representados por medio de distintos símbolos en el panel A) y se calculan sus diferencias, se obtienen los puntos sombreados correspondientes en el panel B. Nótese que, en apariencia, la variabilidad de la diferencia de las mues-

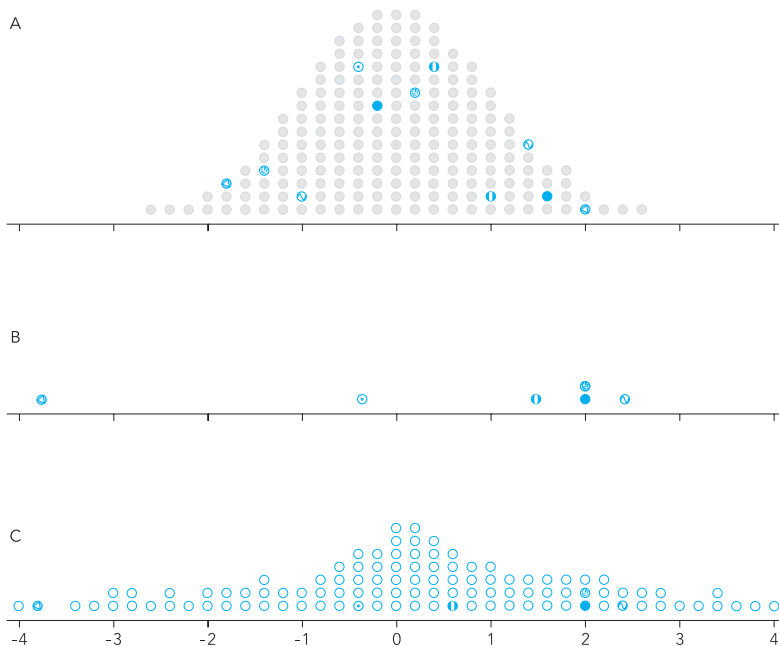


Figura 4-3 Si se selecciona a parejas de miembros de la población del panel **A** de manera aleatoria y se calcula la diferencia, la población de diferencias que figura en el panel **B** tiene una varianza más amplia que la población original. El panel **C** exhibe otros 100 valores para las diferencias en las parejas de miembros seleccionadas al azar a partir de la población de **A** para fijar de nuevo este punto.

tras es mayor que en las muestras mismas. La figura 4-3C delinea el resultado del panel **B** y los resultados obtenidos al tomar otros 50 pares de números al azar y calcular sus diferencias. La desviación estándar de estas diferencias es casi 40% mayor que la de la población a partir de la cual se recogieron las muestras.

En realidad, se puede demostrar matemáticamente que *la varianza de la diferencia (o suma) de dos variables seleccionadas al azar es igual a la suma de las varianzas de las dos poblaciones a partir de las cuales se obtuvieron las muestras*. En otras palabras, si X se obtiene a partir de una población con una desviación estándar de σ_X y Y se recoge de una población con una desviación estándar σ_Y , la distribución de los posibles valores de $X - Y$ (o $X + Y$) posee la siguiente varianza:

$$\sigma_{X-Y}^2 = \sigma_{X+Y}^2 = \sigma_X^2 + \sigma_Y^2$$

Este resultado debe parecer razonable puesto que al seleccionar los pares de valores que se encuentran en lados opuestos (los mismos) de la media de la población y calcular su diferencia (suma), el resultado se halla más lejos aún de la media. En el ejemplo de la figura 4-3 se advierte que el primero y segundo números se obtuvieron a partir de la misma población, cuya varianza era de 1, de manera que la varianza de la diferencia debe ser:

$$\sigma_{X-Y}^2 = \sigma_X^2 + \sigma_Y^2 = 1 + 1 = 2$$

Puesto que la desviación estándar es la raíz cuadrada de la varianza, la desviación estándar de la población de diferencias es de $\sqrt{2}$ veces la desviación estándar de la población original, o cerca de 40% mayor, lo que confirma la primera impresión.*

Cuando se desea calcular la varianza en la diferencia o suma de los miembros de dos poblaciones a partir de las observaciones, tan sólo se

*El hecho de que la suma de las variables seleccionadas al azar tenga una varianza igual a la suma de las varianzas de cada número explica por qué el error estándar de la media es igual a la desviación estándar dividida entre \sqrt{n} . Supóngase que se toman n números al azar a partir de una población con una desviación estándar de σ . La media de estos números es:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} (X_1 + X_2 + X_3 + \cdots + X_n)$$

de manera que:

$$n\bar{X} = X_1 + X_2 + X_3 + \cdots + X_n$$

Dado que la varianza de cada X_i es de una σ^2 , la varianza de $n\bar{X}$ es:

$$\sigma_{n\bar{X}}^2 = \sigma^2 + \sigma^2 + \sigma^2 + \cdots + \sigma^2 = n\sigma^2$$

y la desviación estándar:

$$\sigma_{n\bar{X}} = \sqrt{n}\sigma$$

No obstante, si se desea obtener la desviación estándar de \bar{X} , que es $n\bar{X}/n$, entonces:

$$\sigma_{\bar{X}} = \sqrt{n}\sigma/n = \sigma/\sqrt{n}$$

que es la fórmula del error estándar de la media. Nótese que no se hizo ninguna suposición sobre la población a partir de la cual se obtuvo la muestra. (De maneja específica, *no* se supuso que tenía una distribución normal.)

sustituyen las varianzas de la población σ^2 en la ecuación anterior con los cálculos de las varianzas obtenidos en las muestras.

$$s_{X-Y}^2 = s_X^2 + s_Y^2$$

El error estándar de la media es la desviación estándar de la población de todas las medias posibles de las muestras de tamaño n , de tal forma que es posible encontrar el error estándar de las diferencias de dos medias al utilizar la ecuación anterior. De modo específico:

$$s_{\bar{X}-\bar{Y}}^2 = s_{\bar{X}}^2 + s_{\bar{Y}}^2$$

en cuyo caso:

$$s_{\bar{X}-\bar{Y}} = \sqrt{s_{\bar{X}}^2 + s_{\bar{Y}}^2}$$

Ahora es posible construir la proporción de t a partir de la definición proporcionada en la última sección.

APLICACIÓN DE LA t PARA COMPROBAR HIPÓTESIS SOBRE DOS GRUPOS

Recuérdese que se decidió examinar la proposición:

$$t = \frac{\text{diferencia de la media de las muestras}}{\text{error estándar de la diferencia en la media de las muestras}}$$

Ahora se puede emplear el resultado de la última sección para traducir esta definición en la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} t &= \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{s_{\bar{X}_1}^2 + s_{\bar{X}_2}^2}} \\ &= \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{s_{X_1}^2 + s_{X_2}^2}} \end{aligned}$$

Otra opción consiste en consignar la t en términos de las desviaciones estándar de la muestra en lugar de los errores estándar de la media:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s_1^2/n) + (s_2^2/n)}}$$

donde n es el tamaño de cada muestra.

Si fuera verdadera la hipótesis según la cual ambas muestras se obtuvieron a partir de la misma población, las varianzas s_1^2 y s_2^2 calculadas a partir de las dos muestras son cálculos de la misma varianza poblacional σ^2 . Por lo tanto, se sustituyen los dos cálculos de la varianza poblacional en la ecuación anterior por un solo cálculo, s^2 , que se obtiene al promediar estos dos cálculos:

$$s^2 = 1/2 (s_1^2 + s_2^2)$$

La anterior se conoce como *estimación acumulada de la varianza* puesto que se obtiene tras acumular las dos estimaciones de la varianza poblacional para obtener una sola estimación. La prueba estadística de la t basada en la estimación acumulada de la varianza es la siguiente:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s^2/n) + (s^2/n)}}$$

El valor específico de t que se consigue a partir de cualquiera de las dos muestras depende no sólo de la presencia de una diferencia de la media de las poblaciones de las cuales proceden las muestras, sino también de cada individuo seleccionado para las muestras. De esta manera, al igual que para F , t puede tener una gama de valores posibles, incluso a pesar de la obtención de ambas muestras a partir de una sola población. La media calculada de las dos muestras casi siempre es similar a la media de la población de la que se obtuvieron, así que el valor de t tiende a ser reducido cuando ambas muestras proceden de la misma población. Por consiguiente, se utiliza el mismo procedimiento para comprobar hipótesis, sea con la t o la F del capítulo 3. De manera específica, se calcula la t a partir de los datos y luego se rechaza la aseveración de que ambas muestras se recogieron de la misma población si el valor resultante de t es “grande”.

Considérese de nueva cuenta la evaluación del diurético descrito con anterioridad. Supóngase que la población total de interés consta de 200 personas. Además, asúmase que el diurético no tuvo efecto alguno, de manera que los dos grupos de sujetos estudiados se consideraran representativos de dos muestras obtenidas a partir de una sola población. En la figura 4-4A se representa esta población y dos muestras de 10 personas seleccionadas al azar para el estudio. Los individuos que recibieron placebo corresponden a los círculos oscuros y los que consumieron el diurético son

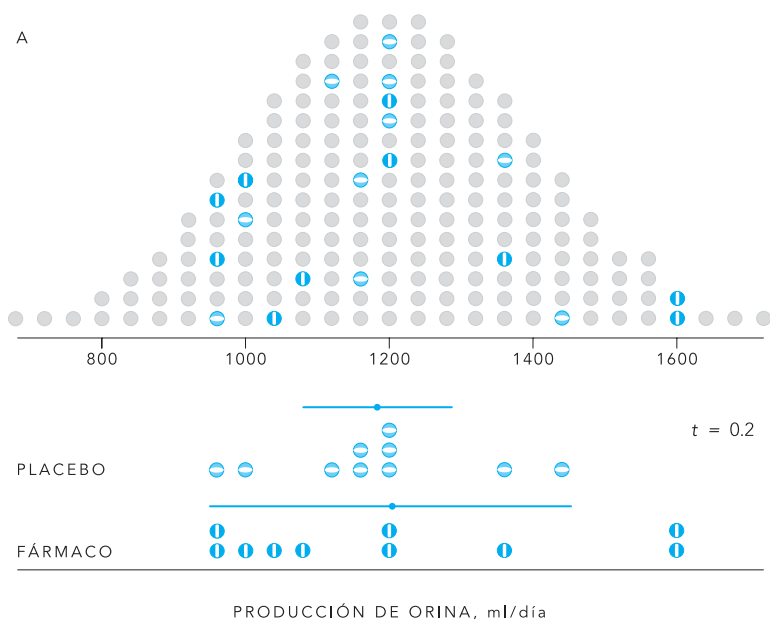


Figura 4-4 Una población de 200 individuos y dos grupos seleccionados al azar para estudiar un medicamento diseñado para incrementar la producción de orina pero que es completamente inútil. Los sujetos simbolizados con círculos oscuros recibieron placebo, y los representados con círculos claros, el fármaco. Cualquier investigador no observaría a la población completa sino tan sólo la información reflejada en la porción inferior del panel **A**; no obstante, ambas muestras revelan muy pocas diferencias y es poco probable que se concluyera que el fármaco tuvo algún efecto sobre la producción de orina. Desde luego, las dos muestras aleatorias que figuran en el panel **A** no tienen nada de especial y cualquier investigador pudo seleccionar ambos grupos de personas del panel **B** para el estudio. La diferencia entre estos dos grupos es mayor que la de los que figuran en el panel **A** y existe la posibilidad de que cualquier investigador pensara que esta diferencia se debía al efecto que tiene el fármaco sobre la producción de orina y no a la obtención aleatoria de muestras. El panel **C** recoge otro par de muestras aleatorias que el investigador pudo obtener para el estudio.

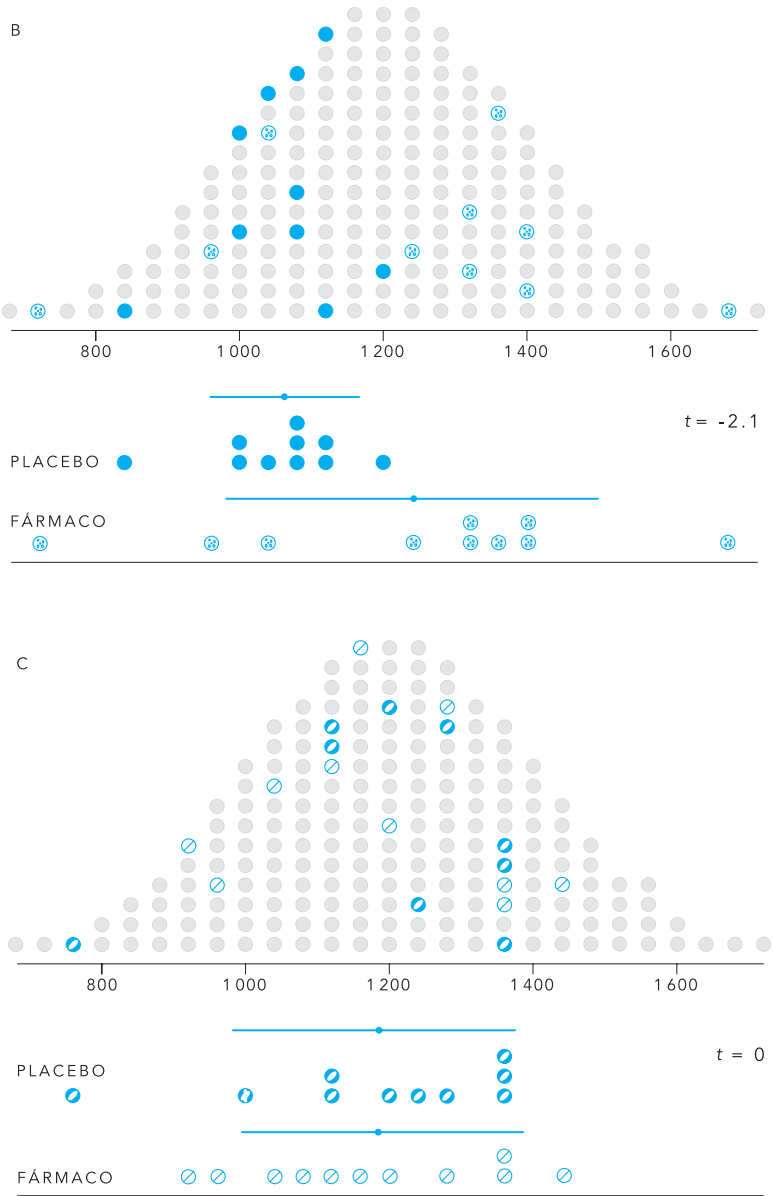


Figura 4-4 Continuación

los círculos claros. La porción inferior del panel A muestra los datos tal y como los vería el investigador, junto con la media y las desviaciones estándar de cada muestra. Desde luego, estos datos no indican que el diurético ejerciera algún efecto. El valor de t en estas muestras es de -0.2 .

Sin duda alguna, estas muestras no tienen nada especial y habría sido posible seleccionar a otros dos grupos para el estudio. En la figura 4-4B se muestra a otro conjunto de personas que pudo seleccionarse de modo aleatorio para que recibiera placebo (círculos oscuros) o diurético (círculos claros). No resulta sorprendente observar que ambas muestras son distintas entre sí y de las muestras seleccionadas en el panel A. Si tan sólo se proporcionan los datos de la porción inferior del panel B, es posible pensar que el diurético incrementa la producción urinaria. El valor de t para estos datos es de -2.1 . En el panel C figura otro par de muestras, que difieren entre sí y de las otras muestras representadas en los paneles A y B. Las muestras del panel C generan un valor de 0 para t .

Puede continuarse con este proceso durante largo tiempo, ya que existen más de 10^{27} pares de muestras de 10 personas que pueden obtenerse a partir de la población de 200 individuos mostrada en la figura 4-4A. Es posible calcular un valor de t para cada uno de estos 10^{27} pares de muestras. En la figura 4-5 se recogen los valores de t respecto de 200 pares de muestras aleatorias, de 10 personas cada una, procedentes de una población original, incluidos los tres pares de muestras que conforman la figura 4-4. La distribución de los posibles valores de t es simétrica alrededor de $t = 0$, puesto que no importa cuál de las dos muestras se sustraiga de las otras. Como se predijo, la mayor parte de los valores resultantes de t se acerca a 0; t rara vez se encuentra por debajo de -2 o arriba de $+2$.

La figura 4-5 permite definir una t “grande”. En el panel B se observa que la t es menor que -2.1 o mayor que $+2.1$ sólo en 10 de cada 200 individuos, esto es, en 5% del tiempo. En otras palabras, cuando ambas muestras se obtienen a partir de la misma población, la probabilidad de que la t sea menor que -2.1 o mayor que $+2.1$ es de 5%. Como en el caso de la distribución de F , el número de los valores posibles de t aumenta con rapidez por arriba de 10^{27} a medida que crece el tamaño de la población y la distribución de los valores posibles de t delinea una curva uniforme. En la figura 4-5C se observa el resultado de este proceso limitante. Los valores límite de t se consideran “grandes” según el área total en ambos extremos. El panel C demuestra que sólo 5% de los valores posibles de t yace más allá de -2.1 o $+2.1$ cuando las dos muestras proceden de una sola población. Cuando los datos generan un valor de t

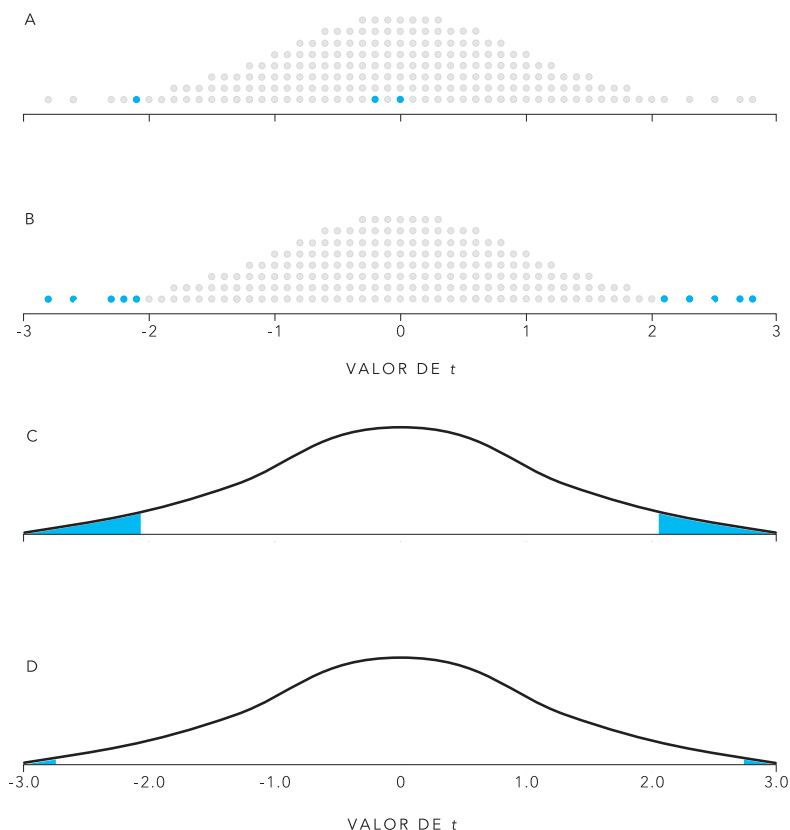


Figura 4-5 Resultados de 200 estudios similares a los que se describen en la figura 4-4; los tres estudios de la figura 4-4 aparecen en el panel **A**. Nótese que la mayor parte de los valores de la estadística de la t se concentra alrededor de cero, pero algunos valores de t son bastante grandes, incluso mayores de 1.5 o 2. El panel **B** muestra que existen sólo cinco posibilidades en 100 de que t sea mayor de 2.1 si ambas muestras se obtuvieron a partir de la misma población. Si se examinan todas las muestras posibles a partir de la misma población y a las parejas de muestras recogidas a partir de la misma población, se obtiene una distribución de los valores posibles de t que se convierte en la curva uniforme del panel **C**. En este caso, se define el valor crítico de t y se afirma que es poco probable que este valor de t se observe bajo la hipótesis de que el fármaco no tuvo efecto alguno al tomar el 5% de error más extremo bajo las puntas de distribución y seleccionar el valor de t que corresponde al comienzo de esta región. El panel **D** revela que si se necesitara un criterio más estricto para rechazar la hipótesis de la falta de diferencia y exigir que t se encontrara en el 1% más extremo de los valores posibles, el valor límite de t es 2.878.

mayor de estos límites, suele concluirse que los datos no concuerdan con la hipótesis nula según la cual no existen diferencias entre ambas muestras y se comunica que hubo una diferencia terapéutica.

Los valores extremos de t que inducen a rechazar la hipótesis de la falta de diferencia yacen en ambas colas de la distribución. Por consiguiente, el método usado en ocasiones se denomina *prueba de la t de dos colas*. Algunos investigadores utilizan una prueba de la t de una cola, que en ocasiones resulta apropiada. No obstante, se debe desconfiar de este tipo de prueba, puesto que el valor límite para considerar una t “grande” para determinado valor de P es menor. En realidad, casi siempre se busca una *diferencia* entre el grupo testigo y el experimental, así que la prueba ideal es de dos colas. En este libro siempre se asume que se trata de una prueba de dos colas.

Nótese que los datos de la figura 4-4B generan un valor de t de -2.1 , que se considera “grande”. Si tan sólo se contara con los datos de la figura 4-5B, se concluiría que las observaciones no concuerdan con la hipótesis que afirma que el diurético no tuvo efecto alguno y se notificaría que *incrementó* la producción de orina y, pese a realizar de forma correcta el análisis estadístico, *la conclusión sobre el fármaco es errónea*.

Anunciar una $P < 0.05$ significa que si el tratamiento no tuvo efecto alguno, la probabilidad de obtener un valor de t a partir de un valor mayor que cero para considerar el valor crítico de t “grande” es menor que 5%. No significa que sea imposible obtener este gran valor de t cuando el tratamiento carece de efectos. Desde luego, es posible ser más conservadores y aseverar que se rechaza la hipótesis de la falta de diferencia entre las poblaciones a partir de las cuales se obtuvieron las muestras si la t se encuentra en el 1% más extremo de sus valores posibles. En la figura 4-5D se observa que t tendría que ser mayor que -2.88 o $+2.88$ para no concluir de forma equivocada que el fármaco tuvo algún efecto sobre el gasto urinario de las muestras presentadas en la figura 4-4. Sin embargo, a la larga se incurre en estos errores 1% del tiempo. El precio de ser conservador es reducir la posibilidad de concluir que hay una diferencia cuando ésta en verdad existe. En el capítulo 6 se describe este asunto con mayor detalle.

Los valores críticos de t , al igual que los de F , se han tabulado y dependen no sólo del grado de confianza con el que se rechaza la hipótesis de la falta de diferencia (valor de P), sino también del tamaño de la muestra. Tal y como se observa con la distribución de F , esta relación con el tamaño de la muestra entra en el cuadro en la forma de *grados de libertad* v , lo que es igual a $2(n - 1)$ para esta prueba de la t , en la que n es el tamaño de cada muestra. Conforme se incrementa la dimensión de

la muestra, el valor de t necesario para rechazar la hipótesis de la falta de diferencia disminuye. En otras palabras, a medida que el tamaño de la muestra aumenta, es posible reconocer diferencias más pequeñas con determinado grado de confianza. La figura 4-2 debe convencer de que esto es razonable.

¿QUÉ SUCEDE SI AMBAS MUESTRAS NO SON DEL MISMO TAMAÑO?

Es fácil generalizar la prueba de la t para resolver problemas en los que las dos muestras estudiadas tienen diferentes números de miembros. Recuerdese que t se define como sigue.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{s_{\bar{X}_1}^2 + s_{\bar{X}_2}^2}}$$

donde $s_{\bar{X}_1}$ y $s_{\bar{X}_2}$ son los errores estándar de las medias de ambas muestras. Si la primera muestra es de tamaño n_1 y la segunda contiene miembros de n_2 , entonces:

$$s_{\bar{X}_1}^2 = \frac{s_1^2}{n_1} \quad \text{y} \quad s_{\bar{X}_2}^2 = \frac{s_2^2}{n_2}$$

donde s_1 y s_2 son las desviaciones estándar de ambas muestras. Se emplean estas definiciones para formular de nueva cuenta la definición de t en términos de las desviaciones estándar de la muestra:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s_1^2/n_1) + (s_2^2/n_2)}}$$

Cuando las dos muestras tienen un tamaño distinto, el cálculo acumulado de la varianza se obtiene como sigue:

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

de manera que:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s^2/n_1) + (s^2/n_2)}}$$

Ésta es la definición de t para comparar dos muestras de tamaño distinto. Hay $\nu = n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad.

Nótese que este resultado reduce los resultados previos cuando las dos muestras son del mismo tamaño, esto es, si $n_1 = n_2 = n$.

EJEMPLOS ESTUDIADOS

Ahora es posible utilizar la prueba de la t para analizar los datos de los ejemplos descritos en el capítulo 3 con el fin de ilustrar el análisis de la varianza. Las conclusiones serán iguales a las obtenidas con el análisis de la varianza puesto que, como ya se dijo, la prueba de la t es sólo un caso especial de análisis de la varianza.

Glucemia en hijos de padres diabéticos

Los 25 hijos de padres con diabetes tipo II de la figura 3-7 mostraron una glucemia en ayuno promedio de 86.1 mg/100 ml, en comparación con 82.2 mg/100 ml de los 25 hijos de padres sin la enfermedad. Las desviaciones estándar para estos dos grupos fueron de 2.09 y 2.49 mg/100 ml, respectivamente. El tamaño de las muestras es igual, así que el cálculo acumulado para la varianza es de $s^2 = 1/2(2.09^2 + 2.49^2) = 5.28$ (mg/100 ml)².

$$t = \frac{86.1 - 82.2}{\sqrt{(5.28/25) + (5.28/25)}} = 6.001$$

donde $\nu = 2(n - 1) = 2(25 - 1) = 48$. El cuadro 4-1 muestra que, para 48 grados de libertad, la magnitud de t es mayor de 2.011 sólo 5% del tiempo y de 2.682 sólo 1% del tiempo cuando ambas muestras se obtienen a partir de la misma población. Puesto que la magnitud de t según los datos es mayor de 2.682, se infiere que los hijos de padres con diabetes tipo II tienen una glucemia en ayuno bastante mayor que los hijos de padres sin la afección ($P < 0.01$).

Halotano o morfina en la operación de corazón abierto

En la figura 3-8 se observó que la presión arterial media más baja entre el comienzo de la anestesia y el inicio de la incisión fue de 66.9 mmHg en los 61 pacientes anestesiados con halotano y de 73.2 en los 61 sujetos que recibieron morfina. Las desviaciones estándar de las presiones arte-

riales en ambos grupos de personas fueron de 12.2 y 14.4 mmHg, respectivamente. Por lo tanto:

$$s^2 = \frac{1}{2}(12.2^2 + 14.4^2) = 178.1 \text{ mmHg}^2$$

y

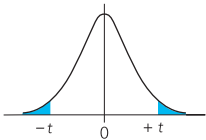
$$t = \frac{66.9 - 73.2}{\sqrt{(178.1/61) + (178.1/61)}} = -2.607$$

con $\nu = 2(n - 1) = 2(61 - 1) = 120$ grados de libertad. El cuadro 4-1 muestra que la magnitud de t debe ser mayor de 2.358 sólo en 2% del tiempo cuando ambas muestras proceden de una misma población, como si fuera el caso que el halotano y la morfina modificaran de la misma manera la presión arterial. Puesto que la magnitud del valor de t excede esta cifra, se concluye que el halotano se acompaña de una presión media mínima inferior a la de la morfina en promedio.

Conahan *et al.*, midieron además la cantidad de sangre que bombea el corazón en algunos pacientes anestesiados para obtener otra medida de la manera cómo estos dos anestésicos repercuten en la función cardíaca en los individuos sometidos a la sustitución de una válvula cardíaca. Con el fin de normalizar las medidas y explicar el hecho de que los pacientes son de distintos tamaños y, por lo tanto, sus corazones también tienen dimensiones diferentes, calcularon el índice cardíaco, que se define como la velocidad con la que el corazón bombea sangre (gasto cardíaco) dividida entre la superficie corporal. En el cuadro 4-2 se reproducen algunos de sus resultados. Al parecer, la morfina origina un índice cardíaco menor que el halotano, pero ¿es suficiente esta diferencia para rechazar la hipótesis según la cual la diferencia refleja la obtención aleatoria de las muestras y no una diferencia fisiológica real?

Con base en la información proporcionada en el cuadro 4-2, el cálculo acumulado de la varianza es el siguiente:

$$s^2 = \frac{(9 - 1)(1.05^2) + (16 - 1)(.88^2)}{9 + 16 - 2} = 0.89$$



Cuadro 4-1 Valores críticos de *t* (dos colas)

<i>ν</i>	Probabilidad de un valor mayor, <i>P</i>								
	0.50	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01	0.005	0.002	0.001
1	1.000	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657	127.321	318.309	636.619
2	0.816	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	14.089	22.327	31.599
3	0.765	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	7.453	10.215	12.924
4	0.741	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	5.598	7.173	8.610
5	0.727	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	4.773	5.893	6.869
6	0.718	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	4.317	5.208	5.959
7	0.711	1.415	1.895	2.365	2.998	3.449	4.029	4.785	5.408
8	0.706	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	3.833	4.501	5.041
9	0.703	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	3.690	4.297	4.781
10	0.700	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	3.581	4.144	4.587
11	0.697	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	3.497	4.025	4.437
12	0.695	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	3.428	3.930	4.318
13	0.694	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	3.372	3.852	4.221
14	0.692	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	3.326	3.787	4.140
15	0.691	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	3.286	3.733	4.073
16	0.690	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	3.252	3.686	4.015
17	0.689	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.222	3.646	3.965
18	0.688	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.197	3.610	3.922
19	0.688	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.174	3.579	3.883
20	0.687	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.153	3.552	3.850
21	0.686	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.135	3.527	3.819
22	0.686	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.119	3.505	3.792
23	0.685	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.104	3.485	3.768
24	0.685	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.091	3.467	3.745
25	0.684	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.078	3.450	3.725
26	0.684	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.067	3.435	3.707
27	0.684	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.057	3.421	3.690
28	0.683	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.047	3.408	3.674
29	0.683	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.038	3.396	3.659
30	0.683	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.030	3.385	3.646
31	0.682	1.309	1.696	2.040	2.453	2.744	3.022	3.375	3.633
32	0.682	1.309	1.694	2.037	2.449	2.738	3.015	3.365	3.622
33	0.682	1.308	1.692	2.035	2.445	2.733	3.008	3.356	3.611
34	0.682	1.307	1.691	2.032	2.441	2.728	3.002	3.348	3.601
35	0.682	1.306	1.690	2.030	2.438	2.724	2.996	3.340	3.591

(continúa)

Cuadro 4-1 Valores críticos de t (dos colas) (*Continuación*)

ν	Probabilidad de un valor mayor, P								
	0.50	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01	0.005	0.002	0.001
36	0.681	1.306	1.688	2.028	2.434	2.719	2.990	3.333	3.582
37	0.681	1.305	1.687	2.026	2.431	2.715	2.985	3.326	3.574
38	0.681	1.304	1.686	2.024	2.429	2.712	2.980	3.319	3.566
39	0.681	1.304	1.685	2.023	2.426	2.708	2.976	3.313	3.558
40	0.681	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	2.971	3.307	3.551
42	0.680	1.302	1.682	2.018	2.418	2.698	2.963	3.296	3.538
44	0.680	1.301	1.680	2.015	2.414	2.692	2.956	3.286	3.526
46	0.680	1.300	1.679	2.013	2.410	2.687	2.949	3.277	3.515
48	0.680	1.299	1.677	2.011	2.407	2.682	2.943	3.269	3.505
50	0.679	1.299	1.676	2.009	2.403	2.678	2.937	3.261	3.496
52	0.679	1.298	1.675	2.007	2.400	2.674	2.932	3.255	3.488
54	0.679	1.297	1.674	2.005	2.397	2.670	2.927	3.248	3.480
56	0.679	1.297	1.673	2.003	2.395	2.667	2.923	3.242	3.473
58	0.679	1.296	1.672	2.002	2.392	2.663	2.918	3.237	3.466
60	0.679	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	2.915	3.232	3.460
62	0.678	1.295	1.670	1.999	2.388	2.657	2.911	3.227	3.454
64	0.678	1.295	1.669	1.998	2.386	2.655	2.908	3.223	3.449
66	0.678	1.295	1.668	1.997	2.384	2.652	2.904	3.218	3.444
68	0.678	1.294	1.668	1.995	2.382	2.650	2.902	3.214	3.439
70	0.678	1.294	1.667	1.994	2.381	2.648	2.899	3.211	3.435
72	0.678	1.293	1.666	1.993	2.379	2.646	2.896	3.207	3.431
74	0.678	1.293	1.666	1.993	2.378	2.644	2.894	3.204	3.427
76	0.678	1.293	1.665	1.992	2.376	2.642	2.891	3.201	3.423
78	0.678	1.292	1.665	1.991	2.375	2.640	2.889	3.198	3.420
80	0.678	1.292	1.664	1.990	2.374	2.639	2.887	3.195	3.416
90	0.677	1.291	1.662	1.987	2.368	2.632	2.878	3.183	3.402
100	0.677	1.290	1.660	1.984	2.364	2.626	2.871	3.174	3.390
120	0.677	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	2.860	3.160	3.373
140	0.676	1.288	1.656	1.977	2.353	2.611	2.852	3.149	3.361
160	0.676	1.287	1.654	1.975	2.350	2.607	2.846	3.142	3.352
180	0.676	1.286	1.653	1.973	2.347	2.603	2.842	3.136	3.345
200	0.676	1.286	1.653	1.972	2.345	2.601	2.839	3.131	3.340
∞	0.6745	1.2816	1.6449	1.9600	2.3263	2.5758	2.8070	3.0902	3.2905
Normal	0.6745	1.2816	1.6449	1.9600	2.3263	2.5758	2.8070	3.0902	3.2905

Fuente: adaptado con autorización a partir de J. H. Zar, *Biostatistical Analysis* (2a. ed.), Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1984, pp. 484–485, tabla B.3. Usada con permiso.

Cuadro 4-2 Comparación de los efectos anestésicos sobre el aparato cardiovascular

	Halotano (<i>n</i> = 9)		Morfina (<i>n</i> = 16)	
	Media	SD	Media	SD
Índice cardíaco, inducción para derivación, L/m ² · min	2.08	1.05	1.75	.88
Presión arterial media en el momento del mejor índice cardíaco, mmHg	76.8	13.8	91.4	19.6
Resistencia periférica total con el mejor índice cardíaco, dyn · seg/cm ⁵	2 210	1 200	2 830	1 130

Fuente: adaptado a partir de T. J. Conahan *et al.*, “A Prospective Random Comparison of Halothane and Morphine for Open-Heart Anesthesia,” *Anesthesiology*, **38**:528–535, 1973.

y, por lo tanto:

$$t = \frac{2.08 - 1.75}{\sqrt{(.89/9) + (.89/16)}} = 0.84$$

que no excede el valor crítico de 5% de 2.069 para $\nu = n_{\text{hlo}} + n_{\text{mor}} - 2 = 9 + 16 - 2 = 23$ grados de libertad. Por consiguiente, la evidencia disponible no es lo suficientemente poderosa para sostener que en realidad existe una diferencia en el índice cardíaco con ambos anestésicos. ¿Esto *prueba* en realidad que no hay diferencia alguna? No. Tan sólo significa que no se cuenta con datos de solidez suficiente para rechazar la hipótesis nula de la falta de diferencia.

LA PRUEBA DE LA *t* ES UN ANÁLISIS DE LA VARIANZA*

Esta prueba de la *t* y el análisis de la varianza descrito en el capítulo 3 son en realidad dos maneras de realizar la misma tarea. Pocas personas

*Esta sección representa la única comprobación matemática de este libro y, como tal, es un poco más técnica que el resto. El lector puede prescindir de esta sección sin perder continuidad.

conocen este hecho, de tal forma que es posible probar que al comparar las medias de dos grupos, $F = t^2$. En otras palabras, la prueba de la t es sólo un caso especial de análisis de la varianza aplicado a dos grupos.

Dos ejemplos serán ilustrativos, cada uno de tamaño n , con medias y desviaciones estándar \bar{X}_1 y \bar{X}_2 , y s_1 y s_2 , respectivamente.

Para formar la razón de la F utilizada en el análisis de la varianza, primero se evalúa la varianza de la población como el promedio de las varianzas calculadas para cada grupo:

$$s_{\text{den}}^2 = \frac{1}{2} (s_1^2 + s_2^2)$$

A continuación se valora la varianza de la población a partir de la media de la muestra tras calcular la desviación estándar del promedio de las muestras como sigue:

$$s_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{(\bar{X}_1 - \bar{X})^2 + (\bar{X}_2 - \bar{X})^2}{2 - 1}}$$

Por lo tanto:

$$s_{\bar{X}}^2 = (\bar{X}_1 - \bar{X})^2 + (\bar{X}_2 - \bar{X})^2$$

donde \bar{X} es el promedio de ambas medias de las muestras:

$$\bar{X} = \frac{1}{2} (\bar{X}_1 + \bar{X}_2)$$

Se elimina \bar{X} de la ecuación y se sustituye por $s_{\bar{X}}^2$ para obtener:

$$\begin{aligned} s_{\bar{X}}^2 &= [\bar{X}_1 - \frac{1}{2} (\bar{X}_1 + \bar{X}_2)]^2 + [\bar{X}_2 - \frac{1}{2} (\bar{X}_1 + \bar{X}_2)]^2 \\ &= (\frac{1}{2} \bar{X}_1 - \frac{1}{2} \bar{X}_2)^2 + (\frac{1}{2} \bar{X}_2 - \frac{1}{2} \bar{X}_1)^2 \end{aligned}$$

Puesto que el cuadrado de un número siempre es positivo $(a - b)^2 = (b - a)^2$ y la ecuación anterior se convierte en:

$$\begin{aligned}s_{\bar{X}}^2 &= (\frac{1}{2} \bar{X}_1 - \frac{1}{2} \bar{X}_2)^2 + (\frac{1}{2} \bar{X}_1 - \frac{1}{2} \bar{X}_2)^2 \\ &= 2[\frac{1}{2} (\bar{X}_1 - \bar{X}_2)]^2 = \frac{1}{2} (\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2\end{aligned}$$

En consecuencia, el cálculo de la varianza de la población entre los grupos es el siguiente:

$$s_{\text{ent}}^2 = ns_{\bar{X}}^2 = (n/2)(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2$$

Por último, F es la relación existente entre ambos cálculos de la varianza de la población:

$$\begin{aligned}F &= \frac{s_{\text{ent}}^2}{s_{\text{den}}^2} = \frac{(n/2)(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}{\frac{1}{2} (s_1^2 + s_2^2)} = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}{(s_1^2/n) + (s_2^2/n)} \\ &= \left[\frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s_1^2/n) + (s_2^2/n)}} \right]^2\end{aligned}$$

La cantidad entre corchetes es t , de manera que:

$$F = t^2$$

Los grados de libertad para el numerador de F corresponden al número de grupos menos 1, esto es, $2 - 1 = 1$ para cualquier comparación de ambos grupos. Los grados de libertad para el denominador corresponden al número de grupos por 1 menos que el tamaño de la muestra de cada grupo, $2(n - 1)$, que es igual a los grados de libertad de la prueba de la t .

En suma, la prueba de la t y el análisis de la varianza son sólo dos maneras de visualizar la misma prueba para dos grupos. Desde luego, cuando se trata de más de dos grupos no se puede usar la prueba de la t , sino el método más general descrito en el capítulo 3.

ERRORES COMUNES DE LA APLICACIÓN DE LA PRUEBA DE LA t Y CÓMO COMPENSARLOS

La prueba de la t se emplea para calcular la probabilidad de equivocarse, el valor P , al afirmar que los valores promedio de *dos* grupos terapéuticos son distintos cuando, en realidad, se obtuvieron de la misma población. Ya se ha visto (fig. 4-1) que también se aplica, de manera extensa pero equivocada, para probar las diferencias entre varios grupos al comparar todos los pares posibles de medias con las pruebas de la t .

Por ejemplo, supóngase que un investigador mide la glucemia en circunstancias sistematizadas (testigos), en presencia de un fármaco A y otro B. Con frecuencia se realizan tres pruebas de la t con estos datos: una para comparar al testigo con el fármaco A, otra para contrastar al testigo con el fármaco B y otra más para comparar un medicamento con otro. Esta aplicación es incorrecta porque la probabilidad verdadera de concluir de modo equivocado que el fármaco modificó la glucemia es en realidad mayor que el nivel nominal, por ejemplo 5%, utilizado al buscar el valor límite “grande” de la estadística de la t en una tabla.

Para comprender la razón, considérese de nueva cuenta el experimento descrito en el último párrafo. Presupóngase que el valor de la estadística de la t calculado en una de las tres comparaciones señaladas se encuentra en el 5% más extremo de los valores que se obtendrían si los medicamentos no tuvieran efecto alguno, de manera que se rechazaría la suposición y se sostendría que los medicamentos modificaron la glucemia. Sería satisfactorio si $P < 0.05$; en otras palabras, a la larga se aceptaría que una afirmación de cada 20 es errada. Por consiguiente, al comparar el testigo con el fármaco A, se esperaría de forma equívoca encontrar una diferencia en 5% de los casos. Lo mismo sucede al comparar el testigo con el fármaco B y al fármaco A con el B. En efecto, al considerar las tres pruebas al mismo tiempo se concluiría que cuando menos un par de grupos difiere alrededor de $5\% + 5\% + 5\% = 15\%$ del tiempo, aunque en verdad los fármacos no alterarían la glucemia (P en realidad es igual a 14%). En ausencia de comparaciones excesivas, la simple adición de los valores de P obtenidos en varias pruebas proporciona un cálculo realista y conservador del valor verdadero de P para el conjunto de comparaciones.

El ejemplo anterior comprendió tres pruebas de la t , de tal modo que el valor efectivo de P se aproximó a $3(0.05) = 0.15$, o 15%. Si se comparan los cuatro grupos se obtienen seis pruebas posibles de la t (1 con 2, 1 con 3, 1 con 4, 2 con 3, 2 con 4, 3 con 4); de esta manera, si el autor concluye que existe una diferencia e informa que $P < 0.05$, el valor efectivo de P es alrededor de $6(0.05) = 0.30$; ¡la probabilidad de que

cuando menos una afirmación sea incorrecta es de 30% si el autor concluye que los tratamientos tuvieron algún efecto!

En el capítulo 2 se describieron muestras aleatorias de marcianos para ilustrar el hecho de que las distintas muestras de la misma población generan diferentes cálculos de la media y desviación estándar de la población. La figura 2-8 muestra tres ejemplos de este tipo con las tallas de los marcianos, los tres obtenidos de la misma población. Supóngase que se estudia la forma en que estos marcianos responden a las hormonas humanas. Se conforman tres muestras aleatorias y se administra placebo a un grupo, testosterona a otro y estrógenos al tercero. Asíumase que estas hormonas no producen efecto alguno en la talla de los marcianos. Por lo tanto, los tres grupos que aparecen en la figura 2-8 representan las tres muestras obtenidas al azar a partir de la misma población.

La figura 4-6 muestra el aspecto probable de estos datos en una revista médica típica. Las grandes barras verticales señalan el valor de las respuestas promedio y las barras verticales pequeñas se refieren a un error estándar de la media por arriba o debajo de la media de la muestra. (Expresar una desviación estándar sería la forma correcta de describir la variabilidad de las muestras.) La mayor parte de los autores analizaría estos datos tras llevar a cabo tres pruebas de la t : comparar placebo con testosterona, placebo con estrógenos y testosterona con estrógenos. Estas tres pruebas generan valores de t de 2.39, 0.93 y 1.34, respectivamente. Puesto que cada prueba se basa en dos muestras de 10 marcianos, prevalecen $2(10 - 1) = 18$ grados de libertad. Si se observa el cuadro 4-1 se infiere que el valor crítico de t para obtener 5% de posibilidades de concluir erróneamente que existe es una diferencia de 2.101. Por consiguiente, el autor concluiría que la testosterona produjo marcianos más bajos que el placebo, que los efectos de los estrógenos fueron similares a los del placebo y que los resultados de ambas hormonas no fueron muy distintos.

Hay que reflexionar por un momento acerca de este resultado. ¿Cuál es su error? Si la testosterona indujera resultados similares a los de los estrógenos y éstos produjeran resultados similares a los del placebo, ¿cómo es posible que la testosterona suministrara resultados distintos a los del placebo? Lejos de alertar a los investigadores médicos acerca de la existencia de algún error del análisis, este resultado ilógico casi siempre inspira una sección muy creativa en el artículo llamada “discusión”.

El análisis de la varianza de estos datos genera $F = 2.74$ [con grados de libertad en el numerador $= m - 1 = 3 - 1 = 2$ y grados de libertad en el denominador $m(n - 1) = 3(10 - 1) = 27$], lo cual se encuen-

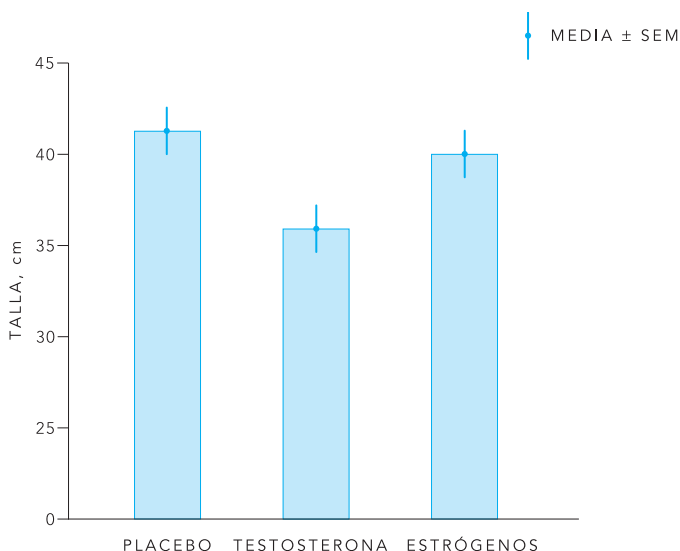


Figura 4-6 Resultados de un estudio sobre hormonas humanas en marcianos, como se presentaría en la bibliografía médica. La altura de cada barra grande es la media del grupo; las barras verticales pequeñas representan un error estándar de la media a ambos lados de la media (no una desviación estándar).

tra por debajo del valor crítico de 3.35 que se ha considerado necesario para sostener que los resultados son inconsistentes con la hipótesis según la cual los tres tratamientos actuaron como placebos.

Por supuesto, realizar un análisis de la varianza no impide que la conclusión sea errónea, pero es menos probable.

La discusión sobre errores comunes en la aplicación de la prueba de la t concluye con tres reglas generales.

- *La prueba de la t se puede utilizar para comprobar hipótesis que sostienen que dos medias grupales son similares.*
- *Cuando el diseño del experimento incluye a varios grupos se debe emplear el análisis de la varianza.*
- *Si se usa la prueba de la t para comprobar las diferencias entre varios grupos, puede calcularse el valor verdadero de P al multiplicar el valor de P por el número de pruebas posibles de la t .*

CÓMO UTILIZAR LAS PRUEBAS DE LA t PARA AISLAR LAS DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN EL ANÁLISIS DE LA VARIANZA

En la última sección se demostró que, al examinar los resultados de los experimentos que tienen más de dos grupos de sujetos, debe llevarse a cabo un análisis de la varianza para definir el grado de correlación entre las observaciones y la hipótesis que afirma que todos los tratamientos tuvieron el mismo efecto. Las comparaciones por parejas con la prueba de la t incrementan la probabilidad de deducir de forma equivocada un efecto mayor que el valor nominal, por ejemplo 5%, utilizado para definir el valor de una t “grande”. No obstante, el análisis de la varianza prueba tan sólo la hipótesis global que afirma que *todas* las muestras proceden de una sola población. En específico, no informa cuál(es) muestra(s) difiere(n) de las demás.

Existen varios métodos, conocidos como *procedimientos comparativos múltiples*, que se utilizan para obtener este tipo de información. Su fundamento es la prueba de la t , pero incluyen además las correcciones correspondientes para la comparación de varios pares de medias. Se describen varios métodos, primero la *prueba de la t de Bonferroni*. El sistema realiza de manera inicial un análisis de la varianza para deducir si hay *algo* distinto y luego se usa una técnica comparativa múltiple para aislar el(los) tratamiento(s) que generan distintos resultados.*

Prueba de la t de Bonferroni

En la sección anterior se indicó que al analizar un conjunto de datos con tres pruebas de la t , cada una con el valor crítico de 5% para concluir que existe una diferencia, la probabilidad de encontrarlo es de $3(5) = 15\%$. Este resultado es un caso especial de una fórmula llamada *desigualdad de Bonferroni*, según la cual si se realizan pruebas estadísticas de la k con un valor límite para las estadísticas de la prueba, por ejemplo t o F , a nivel α , la probabilidad de obtener un valor de la prueba mayor que el límite al menos una vez cuando los tratamientos no tienen efecto

*Varios estadísticos consideran que esta técnica es demasiado conservadora y que debe omitirse el análisis de la varianza y efectuar de manera directa las comparaciones múltiples correspondientes. Para un tratamiento introductorio al tema desde este punto de vista, véase Byron W. Brown, Jr. y Myles Hollander, *Statistics: A Biomedical Introduction*, Wiley, New York, 1977, cap. 10, “Analysis of k -Sample Problems.”.

alguno no es mayor que k por α . Desde el punto de vista matemático, la desigualdad de Bonferroni afirma lo siguiente:

$$\alpha_T < k\alpha$$

donde α_T es la probabilidad verdadera de concluir de modo equívoco que existe una diferencia cuando menos una vez. α_T es el índice de error que debe ajustarse. A partir de la ecuación anterior:

$$\frac{\alpha_T}{k} < \alpha$$

Por consiguiente, si se realiza *cada* prueba de la t con el valor crítico de t que corresponde a α_T/k , el índice de error para *todas* las comparaciones tomadas en conjunto es cuando mucho de α_T . Por ejemplo, si se desea hacer tres comparaciones mediante pruebas de la t , sin dejar de mantener al mismo tiempo la probabilidad de tener un error falsopositivo por debajo de 5%, se emplea el valor de t que corresponde a $0.05/3 = 1.6\%$ para cada comparación. Este sistema se denomina *prueba de la t de Bonferroni* puesto que se basa en la desigualdad del mismo nombre.

Este procedimiento funciona bastante bien cuando se comparan unos cuantos grupos, pero a medida que el número de comparaciones k es mayor de tres o cuatro, el valor de t necesario para concluir que existe una diferencia crece mucho más de lo necesario y el método se torna excesivamente conservador. Existen otros métodos para realizar comparaciones múltiples, como la prueba de Holm (descrita en la siguiente sección), que son menos conservadores. Sin embargo, todos son similares a la t de Bonferroni porque, en esencia, se trata de modificaciones de la prueba de la t para explicar la realización de comparaciones múltiples.

Para que la prueba de la t de Bonferroni sea menos conservadora se utiliza el cómputo de la varianza poblacional calculado dentro de los grupos en el análisis de la varianza. De manera específica, recuérdese que la t se define como:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s^2/n_1) + (s^2/n_2)}}$$

donde s^2 es un cálculo de la varianza poblacional. Al sustituir este cómputo por la varianza poblacional obtenida dentro de los grupos como parte del análisis de la varianza, s_{den}^2 , se formula lo siguiente:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(s_{\text{den}}^2/n_1) + (s_{\text{den}}^2/n_2)}}$$

Cuando los tamaños de las muestras son iguales, la ecuación cambia a:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{2s_{\text{den}}^2/n}}$$

Los grados de libertad para esta prueba son iguales a los del denominador para el análisis de la varianza y mayores respecto de una prueba simple de la t basada en la comparación de dos muestras.* Puesto que el valor crítico de t disminuye conforme se incrementan los grados de libertad, es posible detectar una diferencia con una confianza establecida ante una diferencia absoluta menor de las medias.

Más sobre menstruación y ejercicio

En el capítulo 3 se analizaron los resultados de la figura 3-9 y se concluyó que no concuerdan con la hipótesis que afirma que el grupo testigo, un grupo de trotadoras y un grupo de corredoras tuvieron, en promedio, el mismo número de periodos menstruales en un año. Sin embargo, en ese momento no era posible definir el origen de la diferencia. Ahora puede usarse la prueba de la t de Bonferroni para comparar a los tres grupos de forma pareada.

No hay que olvidar que el mejor cálculo de la varianza dentro de los grupos s_{den}^2 es 3.95 (menstruaciones/año)². Se cuenta con $m = 3$ muestras, cada una con $n = 26$ mujeres. Por consiguiente, se dispone de $m(n - 1) = 3(26 - 1) = 75$ grados de libertad para la varianza calculada dentro de los grupos. [Por lo tanto, si se emplea la varianza acumulada de ambas muestras, sólo habría $2(n - 1) = 2(26 - 1) = 50$ grados de liber-

*El número de grados de libertad es el mismo cuando sólo existen dos grupos.

tad.] En consecuencia, es posible comparar los tres grupos al computar los tres valores de t . Para comparar a los testigos con las trotadoras, se calcula como sigue:

$$t = \frac{\bar{X}_{\text{tro}} - \bar{X}_{\text{tes}}}{\sqrt{2s_{\text{den}}^2/n}} = \frac{10.1 - 11.5}{\sqrt{2(3.95)/26}} = -2.54$$

Para comparar al grupo testigo con las corredoras, se calcula:

$$t = \frac{\bar{X}_{\text{cor}} - \bar{X}_{\text{tes}}}{\sqrt{2s_{\text{den}}^2/n}} = \frac{9.1 - 11.5}{\sqrt{2(3.95)/26}} = -4.35$$

Para comparar a las trotadoras con las corredoras:

$$t = \frac{\bar{X}_{\text{tro}} - \bar{X}_{\text{cor}}}{\sqrt{2s_{\text{den}}^2/n}} = \frac{10.1 - 9.1}{\sqrt{2(3.95)/26}} = 1.81$$

Hay tres comparaciones; en consecuencia, para que el índice global de error sea menor de 5% debe compararse cada uno de estos valores de t con el valor crítico de t en el nivel de $0.05/3 = 1.6\%$ y 75 grados de libertad. Si se interpola* en el cuadro 4-1, este valor es de 2.45.

Por consiguiente, hay suficiente evidencia para concluir que el trote y la carrera reducen la frecuencia de la menstruación, pero no se cuenta con información que demuestre que la carrera reduce la menstruación más que el trote solo.

Un mejor método para realizar comparaciones múltiples: prueba de la t de Holm

La prueba de la t de Bonferroni se ha depurado en varias ocasiones con el fin de conservar la simplicidad informática y evitar al mismo tiempo la cautela excesiva que representa la corrección de Bonferroni; en primer término debe mencionarse la *prueba de la t de Holm*.[†] Ésta es una prueba ca-

*En el Apéndice A se describe la manera de interpolar.

[†]S. Holm, "A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure," *Scand. J. Stat.*, 6:65–70, 1979.

si tan sencilla como la de la t de Bonferroni, pero más poderosa.* La prueba de Holm forma parte de los llamados procedimientos de rechazo secuencial, o descendentes, puesto que aplica un criterio de aceptación/rechazo a un conjunto de hipótesis nulas, primero con el valor más pequeño de P y luego hasta que deja de rechazar una hipótesis nula.

Para llevar a cabo la prueba de la t de Holm se computa la familia de comparaciones por pares de interés (se utiliza el cálculo de la varianza acumulada que se obtuvo a partir del análisis de la varianza, tal y como se hizo con la prueba de la t de Bonferroni) y se define el valor *no ajustado* de P para cada prueba de la familia. A continuación se comparan estos valores de P (o los valores correspondientes de t) con los valores críticos que acaban de ajustarse para admitir que se realizan comparaciones múltiples. Sin embargo, a diferencia de la corrección de Bonferroni, se toma en consideración el número de pruebas realizadas y se es menos conservador con cada comparación. Se comienza con una corrección tan conservadora como la de Bonferroni, luego se aprovecha la moderación de las primeras pruebas y se tiene menos cautela con cada comparación.

Supóngase que se desea hacer comparaciones por parejas de k .[†] Se ordenan estos valores k no corregidos de P de menor a mayor, con el valor no corregido de P menor considerado primero en la prueba descendente secuencial. P_1 es el menor valor de P en la secuencia y P_k es el mayor. Para la prueba de la hipótesis j -ésima en esta secuencia ordenada, la prueba de Holm aplica el criterio de Bonferroni de una forma descendente que depende de k y j , primero con $j = 1$ y luego hasta que ya no se rechaza la hipótesis nula o se terminan las comparaciones para hacerlo. De manera específica, el valor no corregido de P para la prueba de j -ésima es comparable a $\alpha_j = \alpha_T / (k - j + 1)$. Para esta primera comparación, $j = 1$, el valor no corregido de P debe ser menor que $\alpha_1 = \alpha_T / (k - 1 + 1) =$

*J. Ludbrook, "Multiple Comparison Procedures Updated," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **25**:1032–1037 1998; M. Aickin y H. Gensler, "Adjusting for Multiple Testing When Reporting Research Results: The Bonferroni vs. Holm Methods" *Am. J. Public Health*, **86**:726–728, 1996; B. Levin, "Annotation: On the Holm, Simes, and Hochberg Multiple Test Procedures," *Am. J. Public Health*, **86**:628–629, 1996; B. W. Brown y K. Russel, "Methods for Correcting for Multiple Testing: Operating Characteristics," *Stat. Med.* **16**:2511–2528, 1997. T. Morikawa, A. Terao, y M. Iwasaki, "Power Evaluation of Various Modified Bonferroni Procedures by a Monte Carlo Study," *J. Biopharm. Stat.*, **6**:343–359, 1996.

[†]Al igual que la corrección de Bonferroni, el método de Holm se puede aplicar a cualquier familia de pruebas de hipótesis, no sólo a las comparaciones múltiples en forma de pares.

α_T/k , que es igual a la corrección de Bonferroni. Cuando el menor valor de P es inferior a α_1 , se rechaza esa hipótesis nula y se compara el siguiente valor menor no corregido de P con $\alpha_2 = \alpha_T/(k - 2 + 1) = \alpha_T/(k - 1)$, que constituye un límite mayor al que se obtendría si se utilizara sólo la corrección de Bonferroni. Puesto que este valor crítico es mayor, la prueba es menos conservadora y tiene mayor poder.

En el ejemplo sobre la relación existente entre la menstruación y el ejercicio, los valores de t para el grupo testigo en oposición al grupo de trotadoras, el grupo testigo contra el grupo de corredoras y el grupo de trotadoras opuesto al de corredoras fueron de -2.54 , -4.35 y 1.81 , respectivamente, cada uno con 75 grados de libertad. Los valores no corregidos correspondientes de P son 0.013, 0.001 y 0.074. Los valores de P , por orden de menor a mayor, son:

0.001	0.013	0.074
testigo contra	testigo contra	trotadoras contra
corredoras	trotadoras	corredoras
$j = 1$	$j = 2$	$j = 3$

Se tienen $k = 3$ pruebas de hipótesis nulas de interés, lo que da lugar a estos tres valores de P . El criterio de rechazo para la prueba en la primera de estas hipótesis ($j = 1$) es $P \leq \alpha_1 = 0.05/(3 - 1 + 1) = 0.05/3 = 0.0167$, que es idéntico al nivel crítico de Bonferroni que se aplicó antes a cada miembro de esta familia de tres pruebas. La P computada, 0.001, es menor que esta α crítica, de manera que se rechaza la hipótesis nula que sostiene que no existe diferencia entre las corredoras y los testigos. Puesto que la hipótesis nula se rechazó en este paso, se avanza al siguiente paso, $j = 2$, y se utiliza como criterio de rechazo para esta segunda prueba $P \leq \alpha_2 = 0.05/(3 - 2 + 1) = 0.05/2 = 0.025$. Obsérvese que éste es un criterio menos restrictivo que el del procedimiento de Bonferroni ya aplicado. La P computada, 0.013, es menor que este valor crítico, de tal forma que se rechaza la hipótesis nula según la cual no existe diferencia en cuanto al cortisol entre trotadoras y testigos. Puesto que la hipótesis nula se rechazó en este segundo paso, se lleva a cabo el tercero, en este ejemplo, el paso final, $j = 3$, y se emplea como criterio de rechazo para esta tercera prueba a $P \leq \alpha_3 = 0.05/(3 - 3 + 1) = 0.05/1 = 0.05$. Puede advertirse que este criterio de rechazo es todavía menos restrictivo que el del método de Bonferroni previo y, en realidad, es igual al criterio de una prueba de la t no ajustada. La P computada, 0.074, es mayor que el valor crítico, así que no se rechaza la

hipótesis nula que afirma que no existe diferencia en la concentración de cortisol entre trotadoras y corredoras.

Otro método equivalente consiste en calcular los valores críticos de t correspondientes a 0.0167, 0.025 y 0.05 y comparar los valores observados en la prueba de la t para estas comparaciones con estos valores críticos de t . Para 75 grados de libertad, los valores críticos correspondientes de la prueba de la t son 2.45, 2.29 y 1.99. En consecuencia, al igual que en la prueba de la t de Bonferroni, la prueba de Holm exige que la prueba estadística sea mayor de 2.45 para compararla con la mayor diferencia (menor valor de P), pero este valor desciende a 2.29 para la segunda comparación y al final hasta 1.99 para las últimas tres comparaciones (mayor valor de P , que corresponde a la menor diferencia promedio).

En este ejemplo, tal y como ocurre con el método tradicional de Bonferroni de un solo paso, se infiere la misma conclusión. No obstante, es evidente al observar las α , menos conservadoras en cada paso de la secuencia, que este conjunto de pruebas facilita más el rechazo de las hipótesis nulas, con excepción de la primera comparación en pares, que el método tradicional de Bonferroni de un solo paso.* En vista de que el poder es mayor y se controla al mismo tiempo el error falsopositivo global para la familia de comparaciones al nivel deseado, es más recomendable la prueba de Holm que la de Bonferroni.

Prueba de Holm-Sidak[†]

Como ya se mencionó, la desigualdad de Bonferroni, que constituye la base de la prueba de la t de Bonferroni y, de manera indirecta, de la prue-

*Existen otras pruebas secuenciales que operan de la misma manera, pero con la aplicación de criterios distintos. Algunas son más difíciles desde el punto de vista de los cálculos y menos aceptadas que la prueba de Holm. Otras, como la de Hochberg (Y. Hochberg, "A Sharper Bonferroni Procedure for Multiple Tests of Significance," *Biometrika* 75:800–802, 1988), son procedimientos ascendentes en lugar de descendentes, puesto que utilizan una lógica escalonada inversa, primero el valor k -ésima (esto es, el mayor) de P en los valores k de P por orden y luego el primer rechazo de una hipótesis nula, después de lo cual ya no se realizan más pruebas y los valores más pequeños de P se consideran relevantes. La prueba de Hochberg es idéntica a la de Holm, pero aplica los pasos secuenciales de los criterios de Bonferroni en orden ascendente e inverso. Si bien se dice que la prueba de Hochberg es un poco más poderosa que la de Holm, se ha estudiado menos y quizá conviene utilizar alguna de las pruebas de Holm, cuando menos en la actualidad (B. Levin, "Annotation: On the Holm, Simes, and Hochberg Multiple Test Procedures," *Am. J. Public Health*, 86:628–629, 1996).

[†]Se puede omitir esta sección sin perder continuidad.

ba de Holm, ofrece una aproximación bastante razonable del riesgo total de obtener un resultado falso positivo en una familia de comparaciones k cuando el número de comparaciones no es excesivo, alrededor de tres o cuatro. La probabilidad real de cuando menos una conclusión falsopositiva (cuando resulta verdadera la hipótesis nula de la falta de diferencia) se obtiene por medio de la fórmula siguiente:

$$\alpha_T = 1 - (1 - \alpha)^k$$

Donde existen $k = 3$ comparaciones, cada una realiza a nivel de $\alpha = 0.05$ y la desigualdad de Bonferroni afirma que el riesgo total de cuando menos una conclusión falsopositiva es menor que $k\alpha = 3 \times 0.05 = 0.150$. Esta probabilidad es muy similar al riesgo real de al menos una afirmación falsopositiva según la ecuación anterior, $1 - (1 - 0.05)^3 = 0.143$. A medida que aumenta el número de comparaciones, la desigualdad de Bonferroni exagera más el riesgo falsopositivo verdadero. Por ejemplo, si se cuenta con $k = 6$ comparaciones, $k\alpha = 6 \times 0.05 = 0.300$ en comparación con la probabilidad real de cuando menos una falsopositiva por cada 0.265, casi 10% menor. Si hubiera 12 comparaciones, la desigualdad de Bonferroni sostiene que el riesgo de tener cuando menos un resultado falso positivo se encuentra por debajo de $12 \times 0.05 = 0.600$, que es 25% mayor que el riesgo verdadero de 0.460.

La *prueba de Holm-Sidak** es otro perfeccionamiento de la prueba de Holm que se basa en la fórmula exacta de α_T en lugar de la desigualdad de Bonferroni. Esta prueba funciona igual que la de Holm, pero los criterios para rechazar la prueba de la hipótesis j -ésima es una secuencia ordenada de pruebas de k en un valor no corregido de P por debajo de $1 - (1 - \alpha_T)^{1/(k-j+1)}$ en lugar de $\alpha_T/(k-j+1)$ utilizada en la prueba de Holm. Esta depuración convierte la prueba de Holm-Sidak en un método más poderoso que el de Holm. Las diferencias entre ambas fórmulas son mínimas. Por ejemplo, ante $k = 20$ comparaciones, las diferencias entre los valores umbral resultantes de P son del orden del cuarto decimal.

En este libro se utiliza la prueba de Holm por su simplicidad de cómputo, pero la mayor parte de los programas informáticos comunica los resultados con la prueba de Holm-Sidak, que es un poco mejor. La lógica de ambas pruebas es la misma (al igual que los resultados, en la mayor parte de los casos).

*Z. Sidak, "Rectangular Confidence Regions for the Means of Multivariate Normal Distributions," *J. Am. Stat. Assoc.* **62**:626–633, 1967.

OTROS MÉTODOS PARA REALIZAR PRUEBAS COMPARATIVAS MÚLTIPLES: PRUEBA DE STUDENT-NEWMAN-KEULS*

Como ya se mencionó en la sección anterior, la prueba de la t de Bonferroni es demasiado conservadora cuando se comparan varios grupos de medias. En esta sección se describe la *prueba de Student-Newman-Keuls (SNK)*. Esta prueba estadística q se realiza de manera similar a la prueba de la t , pero la distribución de muestras empleada para definir los valores críticos se basa en un modelo matemático más complejo de problemas comparativos múltiples que la simple desigualdad de Bonferroni. Este modelo más elaborado propicia un cálculo más realista de la probabilidad verdadera total de concluir de modo equivoco que existe una diferencia, α_T , respecto de la prueba de la t de Bonferroni.

El primer paso de la investigación consiste en llevar a cabo un análisis de la varianza de todos los datos para comprobar la hipótesis global que afirma que todas las muestras se obtuvieron de la misma población. Si la prueba genera un valor significativo de F , se ordenan las medias en sentido ascendente y se calcula la prueba estadística de SNK, q , según la fórmula siguiente:

$$q = \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_B}{\sqrt{\frac{s_{\text{den}}^2}{2} \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}}$$

donde \bar{X}_A y \bar{X}_B corresponden a las dos medias que se comparan, s_{den}^2 es la varianza dentro de los grupos terapéuticos calculada a partir del análisis de la varianza, y n_A y n_B son los tamaños de las muestras que se comparan.

A continuación, el valor de q se contrasta con la tabla de valores críticos (cuadro 4-3). Este valor crítico depende de α_T , el riesgo total de afirmar equivocadamente una diferencia para las comparaciones combinadas, ν_d , los grados de libertad a partir del análisis de la varianza y un parámetro p , que es el número de medias que se estudian. Un ejemplo es

*Este material es importante para las personas que utilizan este libro como guía para analizar sus resultados; se puede omitir en un curso sobre introducción a la bioestadística sin interferir con la presentación del resto del libro. Para obtener una descripción más completa de esta técnica comparativa múltiple (y otras), véase S. E. Maxwell y H. D. Delaney, *Designing Experiments and Analyzing Data: A Model Comparison Perspective*, 2a. ed. Mahwah NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2004, capítulo 5. "Testing Several Contrasts: The Multiple Comparison Problem."

la comparación de las cuatro medias mayores y menores, $p = 4$, o la segunda media más pequeña con la más diminuta, $p = 2$.

Las conclusiones que se obtienen con las pruebas comparativas múltiples dependen del orden en que se realizan las comparaciones por parejas. La técnica correcta es comparar de forma inicial la media más grande con la más pequeña, luego la más grande con la segunda más pequeña, etc., hasta que la mayor se ha comparado con la segunda más grande. A continuación se contrasta la segunda más grande con la más pequeña, la segunda más grande, etc. Por ejemplo, después de ordenar cuatro medias en sentido ascendente, la secuencia de comparaciones debe ser 4 con 1, 4 con 2, 4 con 3, 3 con 1, 3 con 2, 2 con 1.

Otra regla importante para este método señala que si no existe una diferencia de importancia entre ambas medias, se concluye que no hay diferencia entre las medias comprendidas entre ambas sin necesidad de probarlas. Por consiguiente, en el ejemplo anterior, al no reconocer una diferencia de consideración entre las medias 3 y 1, no se buscaría una posible diferencia entre las medias 3 y 2 o 2 y 1.

Más aún sobre menstruación y ejercicio

Para ilustrar la técnica de SNK, de nueva cuenta se analizan los datos de la figura 3-9, que muestra el número de menstruaciones por año en las mujeres corredoras, trotadoras y sedentarias. El número promedio de menstruaciones por año en las mujeres del grupo testigo fue de 11.5 menstruaciones por año, en las trotadoras de 10.1 y en las corredoras la cifra fue de 9.1. Hay que ordenar estas medias en sentido descendente (que es la manera como están anotadas). A continuación se calcula el cambio en las medias entre la mayor y la menor (testigos contra corredoras), la mayor con la siguiente más pequeña (testigos contra trotadoras) y la segunda mayor con la más pequeña (trotadoras contra corredoras). Por último, se usa el cálculo de la varianza dentro de los grupos en el análisis de la varianza, $s_{\text{den}}^2 = 3.95$ (menstruaciones/año)² con $v_d = 75$ grados de libertad, y el hecho de que cada grupo comprende a 26 mujeres para completar el cálculo de cada valor de q .

Para comparar al grupo testigo con las corredoras, se computa como sigue:

$$q = \frac{\bar{X}_{\text{tes}} - \bar{X}_{\text{cor}}}{\sqrt{\frac{s_{\text{den}}^2}{2} \left(\frac{1}{n_{\text{tes}}} + \frac{1}{n_{\text{cor}}} \right)}} = \frac{11.5 - 9.1}{\sqrt{\frac{3.95}{2} \left(\frac{1}{26} + \frac{1}{26} \right)}} = 6.157$$

Cuadro 4-3 Valores críticos de q

$\alpha_T = 0.05$									
v_d	$p = 2$	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.82	37.08	40.41	43.12	45.40	47.36	49.07
2	6.085	8.331	9.798	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99
3	4.501	5.910	6.825	7.502	8.037	8.478	8.853	9.177	9.462
4	3.927	5.040	5.757	6.287	6.707	7.053	7.347	7.602	7.826
5	3.635	4.602	5.218	5.673	6.033	6.330	6.582	6.802	6.995
6	3.461	4.339	4.896	5.305	5.628	5.895	6.122	6.319	6.493
7	3.344	4.165	4.681	5.060	5.359	5.606	5.815	5.998	6.158
8	3.261	4.041	4.529	4.886	5.167	5.399	5.597	5.767	5.918
9	3.199	3.949	4.415	4.756	5.024	5.244	5.432	5.595	5.739
10	3.151	3.877	4.327	4.654	4.912	5.124	5.305	5.461	5.599
11	3.113	3.820	4.256	4.574	4.823	5.028	5.202	5.353	5.487
12	3.082	3.773	4.199	4.508	4.751	4.950	5.119	5.265	5.395
13	3.055	3.735	4.151	4.453	4.690	4.885	5.049	5.192	5.318
14	3.033	3.702	4.111	4.407	4.639	4.829	4.990	5.131	5.254
15	3.014	3.674	4.076	4.367	4.595	4.782	4.940	5.077	5.198
16	2.998	3.649	4.046	4.333	4.557	4.741	4.897	5.031	5.150
17	2.984	3.628	4.020	4.303	4.524	4.705	4.858	4.991	5.108
18	2.971	3.609	3.997	4.277	4.495	4.673	4.824	4.956	5.071
19	2.960	3.593	3.977	4.253	4.469	4.645	4.794	4.924	5.038
20	2.950	3.578	3.958	4.232	4.445	4.620	4.768	4.896	5.008
24	2.919	3.532	3.901	4.166	4.373	4.541	4.684	4.807	4.915
30	2.888	3.486	3.845	4.102	4.302	4.464	4.602	4.720	4.824
40	2.858	3.442	3.791	4.039	4.232	4.389	4.521	4.635	4.735
60	2.829	3.399	3.737	3.977	4.163	4.314	4.441	4.550	4.646
120	2.800	3.356	3.685	3.917	4.096	4.241	4.363	4.468	4.560
∞	2.772	3.314	3.633	3.858	4.030	4.170	4.286	4.387	4.474

(continúa)

Esta comparación abarca tres medias, de manera que $p = 3$. Con base en el cuadro 4-3, el valor crítico de q para $\alpha_T = 0.05$, $v_d = 75$ (del análisis de la varianza) y $p = 3$ es 3.385. Puesto que el valor de q en esta comparación, 6.157, es mayor que este valor crítico, se concluye que la diferencia entre el grupo testigo y las corredoras es considerable. Dado que este resultado es relevante, se prosigue con la siguiente comparación.

Cuadro 4-3 Valores críticos de *q* (Continuación)

$\alpha_T = 0.01$									
ν_d	$\rho = 2$	3	4	5	6	7	8	9	10
1	90.03	135.0	164.3	185.6	202.2	215.8	227.2	237.0	245.6
2	14.04	19.02	22.29	24.72	26.63	28.20	29.53	30.68	31.69
3	8.261	10.62	12.17	13.33	14.24	15.00	15.64	16.20	16.69
4	6.512	8.120	9.173	9.958	10.58	11.10	11.55	11.93	12.27
5	5.702	6.976	7.804	8.421	8.913	9.321	9.669	9.972	10.24
6	5.243	6.331	7.033	7.556	7.973	8.318	8.613	8.869	9.097
7	4.949	5.919	6.543	7.005	7.373	7.679	7.939	8.166	8.368
8	4.746	5.635	6.204	6.625	6.960	7.237	7.474	7.681	7.863
9	4.596	5.428	5.957	6.348	6.658	6.915	7.134	7.325	7.495
10	4.482	5.270	5.769	6.136	6.428	6.669	6.875	7.055	7.213
11	4.392	5.146	5.621	5.970	6.247	6.476	6.672	6.842	6.992
12	4.320	5.046	5.502	5.836	6.101	6.321	6.507	6.670	6.814
13	4.260	4.964	5.404	5.727	5.981	6.192	6.372	6.528	6.667
14	4.210	4.895	5.322	5.634	5.881	6.085	6.258	6.409	6.543
15	4.168	4.836	5.252	5.556	5.796	5.994	6.162	6.309	6.439
16	4.131	4.786	5.192	5.489	5.722	5.915	6.079	6.222	6.349
17	4.099	4.742	5.140	5.430	5.659	5.847	6.007	6.147	6.270
18	4.071	4.703	5.094	5.379	5.603	5.788	5.944	6.081	6.201
19	4.046	4.670	5.054	5.334	5.554	5.735	5.889	6.022	6.141
20	4.024	4.639	5.018	5.294	5.510	5.688	5.839	5.970	6.087
24	3.956	4.546	4.907	5.168	5.374	5.542	5.685	5.809	5.919
30	3.889	4.455	4.799	5.048	5.242	5.401	5.536	5.653	5.756
40	3.825	4.367	4.696	4.931	5.114	5.265	5.392	5.502	5.599
60	3.762	4.282	4.595	4.818	4.991	5.133	5.253	5.356	5.447
120	3.702	4.200	4.497	4.709	4.872	5.005	5.118	5.214	5.299
∞	3.643	4.120	4.403	4.603	4.757	4.882	4.987	5.078	5.157

Fuente: H. L. Harter, *Order Statistics and Their Use in Testing and Estimation*, Vol. I: *Tests Based on Range and Studentized Range of Samples from a Normal Population*, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1970.

Para comparar al grupo testigo con las trotadoras, se calcula:

$$q = \frac{\bar{X}_{\text{tes}} - \bar{X}_{\text{tro}}}{\sqrt{\frac{s^2_{\text{den}}}{2} \left(\frac{1}{n_{\text{tes}}} + \frac{1}{n_{\text{tro}}} \right)}} = \frac{11.5 - 10.1}{\sqrt{\frac{3.95}{2} \left(\frac{1}{26} + \frac{1}{26} \right)}} = 3.592$$

Para esta comparación, α_T y ν_d son los mismos, pero $p = 2$. Según el cuadro 4-3, el valor crítico de q es 2.822. El valor de 3.592 relacionado con esta comparación también supera al valor crítico, de manera que se infiere que los testigos se diferencian de las trotadoras en grado notorio.

Para comparar a las trotadoras con las corredoras se calcula como sigue:

$$q = \frac{\bar{X}_{\text{tes}} - \bar{X}_{\text{cor}}}{\sqrt{\frac{s_{\text{den}}^2}{2} \left(\frac{1}{n_{\text{tro}}} + \frac{1}{n_{\text{cor}}} \right)}} = \frac{10.1 - 9.1}{\sqrt{\frac{3.95}{2} \left(\frac{1}{26} + \frac{1}{26} \right)}} = 2.566$$

El valor de q relacionado con esta comparación, 2.566, es menor que el valor crítico de 2.822 necesario para aseverar que existe una diferencia entre las trotadoras y corredoras. (Los valores de ν_d y p son iguales, de modo que el valor crítico de q también lo es.)

Prueba de Tukey

La *prueba de Tukey* se calcula del mismo modo que la de SNK; la única diferencia es el valor crítico utilizado para comprobar si una diferencia es relevante. (En realidad, la prueba SNK se deriva de la de Tukey.) En la prueba SNK, el valor del parámetro p usado para establecer el valor crítico de q es el número de medias que comprende la comparación estudiada. Por lo tanto, para completar una familia de comparaciones con la prueba de SNK es necesario cambiar los valores críticos de q , según sea el tipo de comparación que se efectúe. En la prueba de Tukey, el parámetro p equivale a m , que es el número de grupos en el estudio para todas las comparaciones.

Si se utilizara la prueba de Tukey para llevar a cabo comparaciones múltiples en el ejemplo del ejercicio y la menstruación ya descrito, se habría usado $m = 3$ para p y comparado los valores observados de q con un valor crítico de 3.385 para *todas* las comparaciones. Pese a que el valor crítico de las últimas dos comparaciones del ejemplo sería mayor que el de la prueba SNK, se deducirían las mismas conclusiones con la prueba de Tukey, esto es, que las trotadoras y corredoras no tienen diferencias de consideración entre ellas, pero sí respecto del grupo testigo.

No obstante, las pruebas de SNK y Tukey no siempre generan los mismos resultados. La prueba de Tukey regula el índice de error para *todas* las comparaciones al mismo tiempo, mientras que la prueba de SNK

regula el índice de error para todas las comparaciones que comprenden medias que abarcan a p . Como resultado, la prueba de Tukey es más conservadora (en otras palabras, es menos probable que proclame que una diferencia es relevante) que la de SNK. Los que prefieren la prueba de Tukey la emplean puesto que controla el índice global de error para todas las comparaciones múltiples. Las personas que prefieren la prueba de SNK han observado que esta prueba se realiza *después* del análisis de la varianza y dependen de este último para regular el índice global de error. Aducen que, puesto que la prueba de SNK se efectúa después que el análisis de la varianza reconoce una diferencia de importancia, no tienen que preocuparse por el exceso de falsopositivas con la prueba de SNK, que son el precio de la potencia superior. Algunos consideran que la prueba de Tukey es demasiado conservadora porque exige que todos los grupos se examinen como si estuvieran separados por el número máximo de pasos, en tanto que la técnica de SNK permite realizar cada comparación en relación con el número exacto de pasos que separan a las dos medias comparadas.

¿QUÉ MÉTODO COMPARATIVO MÚLTIPLE SE DEBE UTILIZAR?

No existe consenso entre los estadísticos acerca del método comparativo múltiple preferido y parte de la elección es filosófica. Por ejemplo, algunos autores eligen una técnica más conservadora con el fin de perseguir las rutas de investigación más sugestivas en relación con sus datos.

Las pruebas de t sin ajustes (también conocidas como prueba de la menor diferencia relevante protegida de Fisher) son demasiado liberales y la prueba de la t de Bonferroni es demasiado conservadora para todas las comparaciones posibles. El método de SNK tiende a exagerar las diferencias importantes entre las medias puesto que regula el índice de error entre todas las comparaciones que abarcan un número fijo de medias, en lugar de todas las comparaciones por parejas. La prueba de Tukey es proclive a minimizar las diferencias de consideración. La prueba de Holm es menos conservadora que la de Tukey o Bonferroni, pero al mismo tiempo regula el riesgo global de una conclusión falsopositiva a nivel nominal para la familia completa de pruebas pareadas (no sólo las pruebas que incluyen determinado número de medias). Se recomienda de modo inicial la prueba de Holm (o, mejor aún, la de Holm-Sidak) para la mayor parte de las pruebas comparativas múltiples.

COMPARACIONES MÚLTIPLES CONTRA UN SOLO TESTIGO*

Además de las comparaciones pareadas, algunas veces es necesario contrastar los valores de varios grupos sometidos a tratamientos con un solo grupo testigo. Una alternativa consiste en utilizar las pruebas t de Bonferroni, SNK o Tukey para realizar las comparaciones pareadas y luego examinar las que comprenden al grupo testigo. El problema de ello es que exige muchas más comparaciones de las que en verdad se requieren, con el resultado de que cada comparación se realiza en forma mucho más conservadora de lo necesario con base en el número real de comparaciones de interés. A continuación se describen tres técnicas diseñadas de manera específica para las comparaciones múltiples con un solo grupo testigo: otras *pruebas de la t de Bonferroni* y Holm y la *prueba de Dunnett*. Tal y como sucede con las comparaciones múltiples por parejas, se emplean estas técnicas sólo *después* de reconocer diferencias notorias entre todos los grupos por medio de análisis de la varianza.

Prueba de la t de Bonferroni

La prueba de la t de Bonferroni se puede usar para llevar a cabo comparaciones múltiples con un solo grupo testigo. La prueba estadística de la t y el ajuste del valor crítico para regular el error total, α_T , se efectúan como ya se hizo. La única diferencia estriba en que el número de comparaciones, k , es menor puesto que la comparación se establece sólo con el grupo testigo.

Supóngase que sólo se desea comparar los patrones menstruales de las trotadoras y corredoras con el grupo testigo, mas no entre sí. Puesto que la referencia es sólo el grupo testigo, existe un total de $k = 2$ comparaciones (a diferencia de tres, cuando se llevan a cabo todas las comparaciones por parejas). Para mantener el índice global de error por debajo de $\alpha_T = 0.05$ con estas dos comparaciones, se efectúa *cada* prueba de la t mediante el valor crítico de t correspondiente a $\alpha_T/k = 0.05/2 = 0.025$. La varianza dentro de los grupos tiene 75 grados de libertad, así que al interpolar[†] en el cuadro 4-1, el valor crítico de t para cada comparación es de 2.29. (Este valor contrasta con el de 2.45 para todas las comparaciones posibles. El valor crítico inferior de t para las comparaciones efectuadas con el grupo testigo significa que resulta más sencillo identificar una diferencia con el testi-

*Este material es importante para las personas que utilizan este libro como guía para analizar sus datos; se puede omitir en un curso de introducción a la bioestadística sin interferir con la presentación del material restante.

[†]El Apéndice A incluye las fórmulas para interpolar.

go que si se realizan todas las comparaciones posibles.) Con base en la sección anterior, los valores observados de t para comparar a las trotadoras con los testigos y las corredoras con los testigos son de -2.54 y -4.35 , respectivamente. La magnitud de ambas cifras excede el valor crítico de 2.29 , así que se concluye que las trotadoras y las corredoras difieren en grado relevante respecto de los testigos. *No es posible hacer ninguna afirmación sobre comparaciones entre trotadoras y corredoras.*

Prueba de la t de Holm

Así como es posible utilizar pruebas de la t de Bonferroni para realizar comparaciones múltiples con un solo grupo testigo, también se pueden aplicar pruebas de la t de Holm (o Holm-Sidak). En el ejemplo sobre la menstruación existen $k = 2$ comparaciones, de modo que si se usa la prueba de Holm, el valor crítico de t para la primera comparación es el que corresponde a $\alpha_1 = \alpha_T/(k - j + 1) = 0.05/(2 - 1 + 1) = 0.025$, 2.29 . A partir de la sección anterior, el valor observado de t para la comparación de trotadoras con testigos es de -4.35 , que excede el valor crítico de 2.29 , de manera que se rechazan todas las hipótesis nulas de la falta de diferencia. Para la segunda comparación, $\alpha_2 = \alpha_T/(k - j + 1) = 0.05/(2 - 2 + 1) = 0.05$, 1.99 . El valor de t para la comparación de trotadoras con testigos es de -2.54 , que supera a este valor. Por lo tanto, de nueva cuenta se concluye que las trotadoras y las corredoras difieren en gran proporción del grupo testigo.

Prueba de Dunnett

El análogo de la prueba de SNK para comparaciones múltiples con un solo grupo testigo es la *prueba de Dunnett*. Del mismo modo que el método de SNK, la prueba de la q' de Dunnett se define de manera similar a la prueba de la t :

$$q' = \frac{\bar{X}_{\text{tes}} - \bar{X}_A}{\sqrt{s_{\text{den}}^2 \left(\frac{1}{n_{\text{tes}}} + \frac{1}{n_A} \right)}}$$

El menor número de comparaciones en las comparaciones múltiples con un solo grupo testigo, en oposición a todas las comparaciones posibles, se refleja en la distribución de las muestras de la prueba de la q' , que a su vez se refleja en la tabla de valores críticos (cuadro 4-4). Al igual que

Cuadro 4-4 Valores críticos de q'

$\alpha_T = 0.05$															
ν_d	$\rho = 2$	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	21	
5	2.57	3.03	3.29	3.48	3.62	3.73	3.82	3.90	3.97	4.03	4.09	4.14	4.26	4.42	
6	2.45	2.86	3.10	3.26	3.39	3.49	3.57	3.64	3.71	3.76	3.81	3.86	3.97	4.11	
7	2.36	2.75	2.97	3.12	3.24	3.33	3.41	3.47	3.53	3.58	3.63	3.67	3.78	3.91	
8	2.31	2.67	2.88	3.02	3.13	3.22	3.29	3.35	3.41	3.46	3.50	3.54	3.64	3.76	
9	2.26	2.61	2.81	2.95	3.05	3.14	3.20	3.26	3.32	3.36	3.40	3.44	3.53	3.65	
10	2.23	2.57	2.76	2.89	2.99	3.07	3.14	3.19	3.24	3.29	3.33	3.36	3.45	3.57	
11	2.20	2.53	2.72	2.84	2.94	3.02	3.08	3.14	3.19	3.23	3.27	3.30	3.39	3.50	
12	2.18	2.50	2.68	2.81	2.90	2.98	3.04	3.09	3.14	3.18	3.22	3.25	3.34	3.45	
13	2.16	2.48	2.65	2.78	2.87	2.94	3.00	3.06	3.10	3.14	3.18	3.21	3.29	3.40	
14	2.14	2.46	2.63	2.75	2.84	2.91	2.97	3.02	3.07	3.11	3.14	3.18	3.26	3.36	
15	2.13	2.44	2.61	2.73	2.82	2.89	2.95	3.00	3.04	3.08	3.12	3.15	3.23	3.33	
16	2.12	2.42	2.59	2.71	2.80	2.87	2.92	2.97	3.02	3.06	3.09	3.12	3.20	3.30	
17	2.11	2.41	2.58	2.69	2.78	2.85	2.90	2.95	3.00	3.03	3.07	3.10	3.18	3.27	
18	2.10	2.40	2.56	2.68	2.76	2.83	2.89	2.94	2.98	3.01	3.05	3.08	3.16	3.25	
19	2.09	2.39	2.55	2.66	2.75	2.81	2.87	2.92	2.96	3.00	3.03	3.06	3.14	3.23	
20	2.09	2.38	2.54	2.65	2.73	2.80	2.86	2.90	2.95	2.98	3.02	3.05	3.12	3.22	
24	2.06	2.35	2.51	2.61	2.70	2.76	2.81	2.86	2.90	2.94	2.97	3.00	3.07	3.16	
30	2.04	2.32	2.47	2.58	2.66	2.72	2.77	2.82	2.86	2.89	2.92	2.95	3.02	3.11	
40	2.02	2.29	2.44	2.54	2.62	2.68	2.73	2.77	2.81	2.85	2.87	2.90	2.97	3.06	
60	2.00	2.27	2.41	2.51	2.58	2.64	2.69	2.73	2.77	2.80	2.83	2.86	2.92	3.00	
120	1.98	2.24	2.38	2.47	2.55	2.60	2.65	2.69	2.73	2.76	2.79	2.81	2.87	2.95	
∞	1.96	2.21	2.35	2.44	2.51	2.57	2.61	2.65	2.69	2.72	2.74	2.77	2.83	2.91	

$\alpha_T = 0.01$														
ν_d	$\rho = 2$	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	21
5	4.03	4.63	4.98	5.22	5.41	5.56	5.69	5.80	5.89	5.98	6.05	6.12	6.30	6.52
6	3.71	4.21	4.51	4.71	4.87	5.00	5.10	5.20	5.28	5.35	5.41	5.47	5.62	5.81
7	3.50	3.95	4.21	4.39	4.53	4.64	4.74	4.82	4.89	4.95	5.01	5.06	5.19	5.36
8	3.36	3.77	4.00	4.17	4.29	4.40	4.48	4.56	4.62	4.68	4.73	4.78	4.90	5.05
9	3.25	3.63	3.85	4.01	4.12	4.22	4.30	4.37	4.43	4.48	4.53	4.57	4.68	4.82
10	3.17	3.53	3.74	3.88	3.99	4.08	4.16	4.22	4.28	4.33	4.37	4.42	4.52	4.65
11	3.11	3.45	3.65	3.79	3.89	3.98	4.05	4.11	4.16	4.21	4.25	4.29	4.30	4.52
12	3.05	3.39	3.58	3.71	3.81	3.89	3.96	4.02	4.07	4.12	4.16	4.19	4.29	4.41
13	3.01	3.33	3.52	3.65	3.74	3.82	3.89	3.94	3.99	4.04	4.08	4.11	4.20	4.32
14	2.98	3.29	3.47	3.59	3.69	3.76	3.83	3.88	3.93	3.97	4.01	4.05	4.13	4.24
15	2.95	3.25	3.43	3.55	3.64	3.71	3.78	3.83	3.88	3.92	3.95	3.99	4.07	4.18
16	2.92	3.22	3.39	3.51	3.60	3.67	3.73	3.78	3.83	3.87	3.91	3.94	4.02	4.13
17	2.90	3.19	3.36	3.47	3.56	3.63	3.69	3.74	3.79	3.83	3.86	3.90	3.98	4.08
18	2.88	3.17	3.33	3.44	3.53	3.60	3.66	3.71	3.75	3.79	3.83	3.86	3.94	4.04
19	2.86	3.15	3.31	3.42	3.50	3.57	3.63	3.68	3.72	3.76	3.79	3.83	3.90	4.00
20	2.85	3.13	3.29	3.40	3.48	3.55	3.60	3.65	3.69	3.73	3.77	3.80	3.87	3.97
24	2.80	3.07	3.22	3.32	3.40	3.47	3.52	3.57	3.61	3.64	3.68	3.70	3.78	3.87
30	2.75	3.01	3.15	3.25	3.33	3.39	3.44	3.49	3.52	3.56	3.59	3.62	3.69	3.78
40	2.70	2.95	3.09	3.19	3.26	3.32	3.37	3.41	3.44	3.48	3.51	3.53	3.60	3.68
60	2.66	2.90	3.03	3.12	3.19	3.25	3.29	3.33	3.37	3.40	3.42	3.45	3.51	3.59
120	2.62	2.85	2.97	3.06	3.12	3.18	3.22	3.26	3.29	3.32	3.35	3.37	3.43	3.51
∞	2.58	2.79	2.92	3.00	3.06	3.11	3.15	3.19	3.22	3.25	3.27	3.29	3.35	3.42

Fuente: Reimpreso a partir de C. W. Dunnett, "New Tables for Multiple Comparisons with a Control," *Biometrics*, 20:482-491, 1964.

la prueba de SNK, primero se ordenan las medias y luego se organizan las comparaciones de mayor a menor. A diferencia de la prueba de SNK, el parámetro p es el mismo para todas las comparaciones, igual al número de medias del estudio. El número de grados de libertad corresponde al que acompaña al denominador en el análisis de la varianza F .

Para repetir el análisis sobre el efecto que tiene el ejercicio sobre la menstruación mediante la prueba de Dunnett, se compara de forma inicial a las corredoras con los testigos (que es la diferencia más grande) con el siguiente cálculo:

$$q' = \frac{\bar{X}_{\text{tes}} - \bar{X}_{\text{cor}}}{\sqrt{s_{\text{den}}^2 \left(\frac{1}{n_{\text{tes}}} + \frac{1}{n_{\text{cor}}} \right)}} = \frac{11.5 - 9.1}{\sqrt{3.95 \left(\frac{1}{26} + \frac{1}{26} \right)}} = 4.35$$

Hay tres medias, de modo que $p = 3$, y 75 grados de libertad relacionados con el cálculo de la varianza de los grupos interiores. Con base en el cuadro 4-4, el valor crítico de q' para $\alpha_T = 0.05$ es 2.26, de manera que se infiere que hay una diferencia entre las corredoras y los testigos ($P < 0.05$). En seguida se compara a las trotadoras con los testigos, con el siguiente cálculo:

$$q' = \frac{\bar{X}_{\text{tes}} - \bar{X}_{\text{tro}}}{\sqrt{s_{\text{den}}^2 \left(\frac{1}{n_{\text{tes}}} + \frac{1}{n_{\text{tro}}} \right)}} = \frac{11.5 - 10.1}{\sqrt{3.95 \left(\frac{1}{26} + \frac{1}{26} \right)}} = 2.54$$

Quedan tres medias, de tal forma que $p = 3$; a partir del cuadro 4-4, el valor crítico de q' es de 2.26, de modo que se concluye que la diferencia entre las corredoras y los testigos ($P < 0.05$) es relevante. La conclusión global es que la diferencia en los patrones menstruales de corredoras y trotadoras difiere en grado notable respecto del grupo testigo. No es posible hacer ninguna afirmación sobre las diferencias entre corredoras y trotadoras.

En suma, se deduce que las corredoras y trotadoras tienen muchos menos periodos menstruales por año que las mujeres del grupo testigo, pero la diferencia entre corredoras y trotadoras no es de consideración. Puesto que sólo se efectuaron unas cuantas comparaciones (tres), ésta es la misma conclusión a la que se arribó con las pruebas de la t de Bonferro-

ni y Holm para comparaciones múltiples. Si el número de grupos experimentales fuera mayor (y, por lo tanto, con más comparaciones), se habría descubierto que la prueba de Dunnett permite identificar diferencias que no se observan con la de Bonferroni a causa de los valores tan grandes de t (esto es, valores pequeños de P) necesarios para sostener que existe una diferencia esencial desde el punto de vista estadístico en cualquier comparación pareada. La prueba de Dunnett es más sensible que la de Bonferroni porque emplea un modelo matemático más complejo para calcular la probabilidad de concluir de manera equivocada que existe una diferencia.

La aplicación de la prueba de Holm en lugar de la de Dunnett para estudios comparativos múltiples con un solo grupo testigo es un poco más confusa. En teoría, la prueba de Holm descendente y con rechazos secuenciales debería ser más poderosa que la prueba de Dunnett de un solo paso, pero no existen estudios integrales que comparen el poder relativo de ambas pruebas. Se puede tener una idea simplificada del poder relativo al reflexionar sobre el ejemplo de las corredoras ya analizado. El valor crítico de la q' de Dunnett (para $p = 3$, $v = 75$ y $\alpha = 0.05$) para ambos grupos de corredoras comparados con el grupo testigo (corredoras con testigos y trotadoras con testigos) es de 2.26. La prueba de Holm aplicada a esta familia de dos comparaciones exigiría valores críticos de 2.29 para la primera prueba y de 1.99 para la segunda. Por consiguiente, sería un poco más difícil rechazar la hipótesis nula de la falta de diferencia para la primera comparación y un poco más fácil para la segunda.

SIGNIFICADO DE P

Para comprender lo que significa P es necesario conocer la lógica de la comprobación estadística de hipótesis. Por ejemplo, supóngase que un investigador desea comprobar si un medicamento modifica o no la temperatura corporal. El experimento más obvio consistiría en seleccionar a dos grupos similares de personas, administrar placebo a uno y el medicamento a otro, medir la temperatura corporal en ambos grupos y calcular la media y la desviación estándar de las temperaturas en cada grupo. Es probable que las respuestas promedio de ambos grupos fueran distintas, tanto si el fármaco tiene algún efecto como si no, por la misma razón que las diferentes muestras obtenidas a partir de la misma población generan distintas medias. Por lo tanto, la cuestión es la siguiente: ¿es probable que la diferencia de la temperatura media de ambos grupos se deba a una variación aleatoria vinculada con la asignación de los sujetos a los grupos experimentales o al fármaco mismo?

Para responder a esta pregunta, los estadísticos miden de forma inicial la diferencia observada entre ambas muestras mediante una sola cifra, llamada *estadística de una prueba*, como F , t , q , o q' . Estas estadísticas, al igual que la mayor parte de las estadísticas de pruebas, tienen la propiedad de que a mayor diferencia entre las muestras mayor es su valor. Si el fármaco carece de efecto, la estadística de la prueba es un número pequeño. ¿Pero qué es un número “pequeño”?

Para establecer un límite entre los valores “pequeños” y “grandes” de las estadísticas de pruebas, los estadísticos presuponen que el fármaco *no* modifica la temperatura (*hipótesis nula*). Si esta suposición fuera correcta, ambos grupos serían muestras aleatorias obtenidas a partir de una sola población y todos recibirían placebo (puesto que el fármaco es, de hecho, un placebo). Ahora, en teoría, el estadístico repite el experimento, emplea todas las muestras posibles de sujetos y calcula la estadística de la prueba para cada experimento hipotético. Así como la variación aleatoria generó distintos valores para las medias de las diversas muestras, esta técnica suscita una gama muy amplia de valores para la estadística de la prueba. La mayor parte de estos valores es relativamente pequeña, pero la mala suerte exige que unas cuantas muestras no sean representativas de la población completa. Estas muestras arrojan valores relativamente grandes de la estadística *incluso aunque el fármaco no tenga efectos*. Este ejercicio produce contados valores de la estadística de la prueba, por ejemplo 5% de ellos, por arriba de determinado punto límite. La estadística de la prueba es “grande” si el resultado es mayor que este punto límite.

Una vez definido el punto límite, se lleva a cabo un experimento con un medicamento con propiedades desconocidas y se calcula la estadística de la prueba. Resulta “grande”. Por lo tanto, se infiere que *la probabilidad de observar datos que generen un valor de la estadística de la prueba, al asumir que fuera verdadera la suposición de que el medicamento no tiene efectos, es menor que 5%*. Por tradición, si la posibilidad de observar la estadística de la prueba cuando no existen efectos es menor que 5%, se rechaza la suposición de que el medicamento carece de efectos y se afirma que el fármaco *ejerce* un efecto. Desde luego, existe la posibilidad de que esta aseveración sea incorrecta: alrededor de 5%. Este 5% se conoce como *valor de P* o *nivel de significación*.

En términos más precisos:

El valor de P es la probabilidad de obtener un valor de la prueba estadística tan grande o mayor que el calculado con los datos cuando en realidad no existe diferencia entre los diversos tratamientos.

Como resultado de este razonamiento, si se desea postular una diferencia cuando $P < 0.05$, se acepta tácitamente que, a la larga, se espera que una aseveración sobre cierta diferencia por cada 20 sea equivocada.

Pensamiento estadístico o real (clínico)

Como ya se mencionó en varias ocasiones, la comprobación de las hipótesis estadísticas, tal y como se presenta en este libro y suele llevarse a cabo, es un argumento por contradicción. Se comienza con la hipótesis nula de la falta de diferencia y se calcula la probabilidad de obtener los datos observados al presuponer que la hipótesis nula es verdadera. Si esa probabilidad es reducida, se rechaza la hipótesis nula. Pese a que este formalismo se aplica ampliamente, el hecho es que los investigadores rara vez *esperan* de modo inicial que la hipótesis nula sea en realidad incorrecta. Sucede lo contrario, casi siempre se prevé que alguna hipótesis (el tratamiento o un factor experimental) *tenga* algún efecto.

En verdad, en términos de un pensamiento práctico, si los resultados del estudio rechazan la hipótesis nula de la ausencia de efecto, se reafirma la hipótesis “real” de que existe cierto efecto, la razón que dio lugar al estudio. Si, por otro lado, no es posible rechazar la hipótesis nula de la falta de efecto, este hecho demuestra que la hipótesis “real” es incorrecta. Tal aplicación de la información en forma creciente, que exige comenzar con cierta expectativa de la relación existente entre el tratamiento (o factor experimental) y el resultado para luego modificar esta creencia de acuerdo con los resultados del experimento, es la manera como se toman hoy en día las decisiones científicas y clínicas.

El razonamiento estadístico tiene una rama conocida como *toma de decisiones de Bayes* que se basa en unos cálculos sencillos de probabilidad denominados *regla de Bayes*.^{*} Esta regla permite utilizar los resul-

^{*}La regla de Bayes postula:

$$\begin{aligned} & \left(\begin{array}{l} \text{Probabilidad posterior} \\ \text{de la hipótesis nula} \end{array} \right) \\ &= \left(\begin{array}{l} \text{Probabilidad anterior} \\ \text{de la hipótesis nula} \end{array} \right) \times \frac{\text{Pr(Datos, dada la hipótesis nula)}}{\text{Pr(Datos, dada la hipótesis alternativa)}} \end{aligned}$$

donde *Pr* significa la probabilidad de que suceda la situación aseverada. Para mayores detalles sobre la aplicación de esta fórmula de la regla de Bayes a los datos bioestadísticos, véase S. N. Goodman, “Toward Evidence-Based Medical Statistics, 2: The Bayes Factor,” *Ann. Intern. Med.* **130**:1005–1013, 1999.

tados de un experimento para modificar, desde el punto de vista cuantitativo, las expectativas acerca de la relación bajo estudio.

La regla de Bayes posibilita comenzar con una distribución *previa* de resultados posibles (cada uno con su probabilidad, similar a lo que sucede con las distribuciones de las muestras de F y t ya descritas) para luego modificar de forma matemática la distribución con base en la información obtenida en el estudio para conseguir su distribución *posterior* de probabilidades para cada resultado posible. En realidad, a nivel cualitativo, éste es el proceso usado para integrar la información nueva en la toma de decisiones, ya sea científica, clínica o personal.

Numerosos estadísticos,* en particular los dedicados a tomar decisiones clínicas, argumentan que el método simple de la hipótesis nula simplifica de modo excesivo el proceso de aplicar los datos para tomar decisiones clínicas y científicas y dificulta concluir que el tratamiento no tuvo efecto alguno.

Existen dos razones para esta perspectiva. En primer lugar, la comprobación tradicional de hipótesis estadística basada en la hipótesis nula de la ausencia de efecto equivale a sostener que al principio del estudio no debe creerse que existe evidencia en apoyo de la posibilidad de que el tratamiento en realidad tuvo algún efecto, lo que sucede rara vez, como se describe más adelante. En segundo lugar, cada hipótesis se comprueba sin tomar en cuenta nada más de lo que se sabe sobre los efectos probables de la intervención. Estos dos factores se combinan para subestimar de manera implícita la probabilidad previa de que el tratamiento tuviera un efecto, lo que dificulta la conclusión de que existe un efecto.

Es correcto lo anterior. ¿Por qué entonces las personas insisten en utilizar el método habitual para tomar decisiones estadísticas?

*Para mayores detalles sobre el método de Bayes, incluidos una comparación con el método frecuente utilizado en este libro y varios ejemplos clínicos, véase W. S. Browner y T. B. Newman, "Are All Significant P Values Created Equal? The Analogy between Diagnostic Tests and Clinical Research," *JAMA* **257**:2459–2463, 1987; J. Brophy y L. Joseph, "Placing Trials in Context Using Bayesian Analysis: GUSTO Revisited by Reverend Bayes," *JAMA*, **273**:871–875, 1995; S. N. Goodman, "Toward Evidence-Based Medical Statistics, 1: The P Value Fallacy," *Ann. Intern. Med.* **130**: 995–1004, 1999; S. N. Goodman, "Toward Evidence-Based Medical Statistics, 2: The Bayes Factor," *Ann. Intern. Med.* **130**: 1005–1013, 1999; G. A. Diamond y S. Kaul, "Bayesian Approaches to the Analysis and Interpretation of Clinical Megatrends," *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**: 1929–1939, 2004.

La razón principal es la dificultad para obtener buenos cálculos de las probabilidades previas de los posibles resultados antes de llevar a cabo el experimento. En verdad, pese a lo que aducen los defensores del método de Bayes, sólo es posible mencionar unos cuantos ejemplos en los que se lo utilizara en la investigación clínica o científica, dada la dificultad que supone obtener distribuciones relevantes de probabilidad previa.

Sin embargo, vale la pena tener en mente este método y reconocer que los resultados de la comprobación común de las hipótesis estadísticas —incluidos en el valor de P — deben integrarse en el conjunto más grande de conocimientos que poseen los creadores y consumidores de resultados científicos y clínicos con el fin de depurar aún más sus conocimientos sobre los problemas actuales. Desde esta perspectiva, el valor de P no es el árbitro de la verdad sino un auxiliar para emitir juicios evolucionados sobre lo que es la verdad.

¿Por qué $P < 0.05$?

Para que una diferencia se considere “relevante desde el punto de vista estadístico” es necesario que $P < 0.05$, una convención ampliamente aceptada. En realidad, proviene de la decisión arbitraria que tomó una persona, Ronald A. Fisher, quien inventó gran parte de la estadística paramétrica moderna (incluida la estadística de la F , cuyo nombre procede de él mismo). En 1926, Fisher publicó un artículo* en que el describía la manera de definir si la adición de abono a un terreno incrementaba el rendimiento de la cosecha; en esa publicación introdujo la idea del significado estadístico y estableció el estándar de 5%.

Fisher postuló:

Se aplica abono a un acre de tierra; otro acre se siembra con semillas similares y se trata de la misma manera que la primera, pero sin abono. Cuando se pesa el producto, se observa que el acre con abono generó una cosecha 10% mayor que la segunda. El abono ha tenido éxito, pero la confianza con

*R. A. Fisher. “The Arrangement of Field Experiments,” *J. Ministry Ag.* **33**: 503–513, 1926. Para una discusión histórica, incluida la evidencia de que la lógica de las pruebas de hipótesis se remonta a Blaise Pascal y Pierre Fermat, en 1964, véase M. Cowles y C. Davis, “On the Origins of the .05 Level of Statistical Significance,” *Am. Psychol.* **37**: 533–558, 1982.

la que el público comprador recibe la noticia depende por entero de la manera de llevar a cabo el experimento.

En primer lugar, si el investigador pudiera asegurar que en 20 años de experiencia con tratamiento uniforme la diferencia en favor del acre con abono nunca antes se había acercado a 10%, la evidencia hubiera alcanzado el punto llamado verja de significado; conviene trazar una línea respecto del nivel en el que podemos afirmar que: “hay algo en el tratamiento o bien ha ocurrido una coincidencia como no ocurre en 20 estudios clínicos”. Este nivel, que podemos llamar el punto de 5%, estaría señalado, aunque burdamente, por la mayor desviación de posibilidades observada en 20 estudios clínicos sucesivos. Para ubicar el punto de 5% con precisión necesitaríamos 500 años de experiencia, suponiendo que no hubiera cambios progresivos en la fertilidad, para excluir a las 25 desviaciones mayores para trazar la línea entre la vigésima quinta y vigésima sexta desviaciones más grandes. Si la diferencia entre ambos acres según nuestro año experimental excediera a este valor, tendríamos bases suficientes para considerar a este valor relevante.

Si uno de cada 20 no parece ser una posibilidad suficiente podemos, si preferimos, trazar la línea a uno en 50 (punto de 2%) o uno en 100 (punto de 1%). *Personalmente, prefiero asignar un estándar bajo de significado en el punto de 5% e ignorar los resultados que no llegan a este nivel* [las cursivas son del autor].

Aunque $P < 0.05$ se acepta de forma amplia, y ciertamente no genera controversia si se utiliza, un método más razonable consiste en considerar el valor de P al tomar decisiones sobre la manera como interpretar los resultados sin tomar a 5% como un criterio rígido de “verdad”.

A menudo se cree que el valor de P es la probabilidad de equivocarse. Desde luego, existen dos maneras de que un investigador deduce una conclusión errónea basada en los resultados, al informar que el tratamiento tuvo un efecto cuando en realidad no lo hizo o bien al notificar que el tratamiento no tuvo efecto alguno cuando en verdad sí lo ejerció. Como ya se mencionó, el valor de P sólo mide la probabilidad de cometer el primer tipo de error (llamado *error de tipo I* o α), que es el de concluir de modo equivoco que el tratamiento tuvo un efecto cuando en realidad no lo hizo. No proporciona información sobre la probabilidad de caer en el segundo tipo de error (llamado *error de tipo II* o β), que es el de concluir que el tratamiento no tuvo efecto alguno cuando en verdad sí lo hizo. En el capítulo 6 se describe la manera de calcular la probabilidad de cometer errores de tipo II.

PROBLEMAS

- 4-1 Conahan *et al.* también midieron la presión media y la resistencia periférica total (que es la medida de la dificultad para generar determinado flujo a través del lecho arterial) en nueve pacientes anestesiados con halotano y 16 con morfina. Los resultados se resumen en el cuadro 4-2. ¿Existe evidencia acerca de que estos dos anestésicos provoquen las diferencias en estas dos variables?
- 4-2 La cocaína induce numerosos efectos adversos en el corazón, a tal punto que si una persona menor de 40 años de edad acude a urgencias con un infarto lo más probable es que la causa sea la cocaína. En varios experimentos se ha demostrado que la cocaína cierra las coronarias y reduce la irrigación del músculo cardíaco, además de que deprime la función mecánica del corazón. Existen los medicamentos llamados bloqueadores de los canales del calcio que se prescriben para el tratamiento de la vasoconstricción coronaria en otros contextos, así que Sharon Hale *et al.* (“Nifedipine Protects the Heart from the Acute Deleterious Effects of Cocaine if Administered Before but Not After Cocaine,” *Circulation*, **83**:1437–1443, 1991) propusieron la hipótesis de que el bloqueador de los canales del calcio nifedipina evita la vasoconstricción coronaria y la reducción relacionada de la irrigación cardíaca y la función mecánica. De ser verdadera la afirmación, la nifedipina sería útil para el tratamiento de los sujetos con problemas cardíacos por consumo de cocaína. Midieron la presión media en dos grupos de perros después de administrar cocaína; uno de ellos recibió nifedipina y el otro un placebo.

Presión media (mmHg) después de recibir cocaína

Placebo	Nifedipina
156	73
171	81
133	103
102	88
129	130
150	106
120	106
110	111
112	122
130	108
105	99

¿Modifica la nifedipina la presión media después de administrar cocaína?

- 4-3 Hale *et al.* cuantificaron de manera directa el diámetro de las coronarias en perros después de administrarles cocaína y luego placebo o nifedipina. Según los resultados siguientes, ¿modificó la nifedipina el diámetro de las coronarias?

Diámetro de las coronarias (mm)

Placebo	Nifedipina
2.5	2.5
2.2	1.7
2.6	1.5
2.0	2.5
2.1	1.4
1.8	1.9
2.4	2.3
2.3	2.0
2.7	2.6
2.7	2.3
1.9	2.2

¿Modifica la nifedipina el diámetro de las coronarias en los perros que han recibido cocaína?

- 4-4 Examine de nueva cuenta los problemas 3-1 y 3-5 con la aplicación de la prueba de la t . ¿Cuál es la relación que existe entre el valor de t calculado aquí y el valor de F calculado para estos resultados en el capítulo 3?
- 4-5 En el problema 3-2 figuran los datos que White y Froeb recolectaron sobre la función pulmonar de los no fumadores que trabajaban en ambientes exentos de humo; no fumadores que trabajaban en ambientes con humo, y fumadores de distintos grados. El análisis de la varianza reveló que estos datos no concuerdan con la hipótesis según la cual la función pulmonar es igual en todos estos grupos. Hay que separar los subgrupos con una función pulmonar similar. ¿Qué significa este resultado en términos de la interrogante original: perjudica la salud de los adultos no fumadores sanos la exposición crónica al humo de otros?
- 4-6 Compruébese de modo directo la hipótesis que sostiene que la exposición al humo de otros perjudica la salud de los no fumadores sanos al comparar a cada grupo de fumadores involuntarios y fumadores activos con los no fumadores que trabajan en un ambiente exento de humo como grupo testigo. Utilice los datos del problema 3-2 y la prueba de Dunnett.

- 4-7** El problema 3-3 condujo a concluir que la concentración de HDL no es igual en varones sedentarios, trotadores y corredores de maratón. Aplique las pruebas de la t de Holm para comparar en parejas a estos grupos.
- 4-8** Suponga que hay un interés exclusivo en realizar comparaciones entre los trotadores y los corredores de maratón con los adultos sedentarios (como grupo testigo). Se aplican los datos del problema 3-3 y se realizan estas comparaciones con las pruebas de la t de Holm.
- 4-9** Utilice los datos del problema 3-4 para definir las acciones que tienen efectos protectores en el corazón durante una crisis isquémica prolongada. ¿Puede un medicamento ofrecer los mismos beneficios que el preacondicionamiento isquémico?
- 4-10** Aplique la prueba de la t de Bonferroni para separar las cepas de ratones descritas en el problema 3-7 cuya respuesta testicular difiere del tratamiento con estrógenos.
- 4-11** Repita el problema 4-10 mediante las pruebas SNK y Holm. Hay que comparar los resultados con los del problema 4-10 y explicar las diferencias.
- 4-12** En el problema 3-6 se encontró una diferencia en el agotamiento del personal de enfermería en las distintas unidades de atención a pacientes. Distinga estas diferencias y analícelas.
- 4-13** En una prueba de significado, el valor de P de la estadística es de 0.063. ¿Estos datos tienen importancia estadística en:
- a) $\alpha = 0.05$ y en $\alpha = 0.01$?
 - b) $\alpha = 0.05$ pero no en $\alpha = 0.01$?
 - c) $\alpha = 0.01$ pero no en $\alpha = 0.05$?
 - d) ni en $\alpha = 0.05$ ni en $\alpha = 0.01$?

Cómo analizar razones y proporciones

Los procedimientos estadísticos descritos en los capítulos 2 a 4 son convenientes para analizar los resultados de los experimentos en los que la variable de interés tiene una gama continua de valores, como la presión arterial, la producción de orina o la duración de la estancia hospitalaria. Éstas y otras variables similares se miden en una *escala de intervalo* puesto que se cuantifican en una escala de intervalos constantes, como milímetros de mercurio, mililitros o días. Gran parte de la información que utilizan los médicos, enfermeras y científicos médicos no se puede mensurar en escalas de intervalos. Por ejemplo, una persona sólo puede ser de sexo femenino o masculino, encontrarse muerta o viva, o ser de raza caucásica, negra, hispana o asiática. Estas variables se miden en una *escala nominal*, en la cual no hay relación aritmética entre las distintas clasificaciones. A continuación se estudian las herramientas estadísticas necesarias para describir y analizar esta información.*

*Existe una tercera clase de variables en la cual las respuestas se pueden *ordenar* sin que exista una relación aritmética entre los diversos estados posibles. Las escalas ordinales son muy comunes en la práctica médica; en los capítulos 8 y 10 se describen los procedimientos estadísticos para analizar las variables cuantificadas en las escalas ordinales.

Es fácil describir las cosas que se miden en una escala nominal: basta contar el número de pacientes o individuos experimentales con cada circunstancia y (quizá) calcular los porcentajes correspondientes.

Ahora se retomará la discusión acerca del empleo del halotano o la morfina en la operación de corazón abierto.* Ya se ha observado que estos dos anestésicos suscitan diferencias de presión arterial que tal vez no se deban a la obtención aleatoria de muestras. Este dato es interesante, pero la interrogante clínica relevante es la siguiente: ¿se observó alguna diferencia en cuanto a la mortalidad? De los pacientes que recibieron halotano, 8 de 61 (13.1%) murieron, en comparación con 10 de 67 que recibieron morfina (14.9%). Este estudio demostró que el halotano tiene una tasa de mortalidad 1.8% menor en la población *de los 128 pacientes estudiados*. ¿Esta diferencia se debe a un efecto clínico real o tan sólo a una variación aleatoria?

Para responder a esta y otras interrogantes sobre los datos nominales, primero debe inventarse una manera de calcular la precisión con la que los porcentajes basados en muestras limitadas se aproximan a los índices verdaderos que se observarían si se examinara a la población completa, en este caso, a *todas* las personas que se anestesian para una operación de corazón abierto. Se usan estos estimados para construir procedimientos estadísticos que permitan comprobar hipótesis.

DE REGRESO A MARTE

Antes de medir la certeza de las descripciones de una población con base en una muestra limitada, hay que conocer la manera de describir a la población misma. Puesto que ya se conoce Marte y a los 200 marcianos (cap. 2), se los utilizará de nueva cuenta para diseñar varias formas de describir a las poblaciones. Además de medir las tallas de los marcianos, se reconoció que 50 de ellos eran zurdos y los 150 restantes diestros. En la figura 5-1 se muestra la población completa de Marte dividida de acuerdo con esta característica. El primer modo de describir a esta población recurre a la *proporción* p de marcianos en cada clase. En este caso $p_{\text{izq}} = 50/200 = 0.25$ y $p_{\text{der}} = 150/200 = 0.75$. Puesto que sólo existen dos clases posibles, nótese que $p_{\text{der}} = 1 - p_{\text{izq}}$. Por lo tanto, cuando

*Cuando se describió este estudio en el capítulo 4 se presupuso que existía el mismo número de pacientes en cada grupo terapéutico para simplificar los cálculos. En este capítulo se emplea el número real de pacientes que participaron en el estudio.

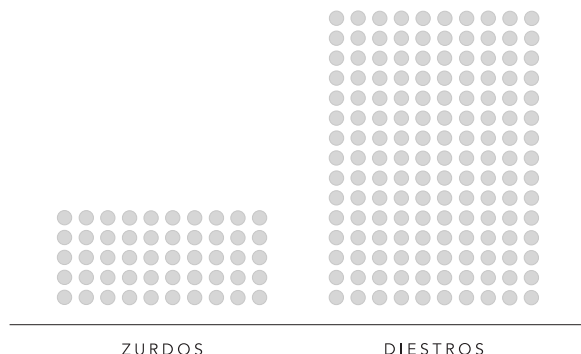


Figura 5-1 De los 200 marcianos, 50 son zurdos y los 150 restantes diestros. Por lo tanto, si se selecciona a un marciano al azar a partir de esta población, la probabilidad de que sea zurdo es $p_{izq} = 50/200 = 0.25 = 25\%$.

sólo existen dos clases posibles y se excluyen mutuamente, es posible describir la división en la población sólo con el parámetro p , que es la proporción de los miembros con alguno de los atributos. La proporción de la población con otro atributo es *siempre* $1 - p$.

Obsérvese que p también es la *probabilidad* de obtener un marciano zurdo al seleccionar a un miembro de la población en forma aleatoria.

En consecuencia, p interviene de manera análoga a la media de la población μ del capítulo 2. Para conocer la razón, supóngase que se adjudica el valor $X = 1$ a cada marciano zurdo y el valor $X = 0$ a cada diestro. La media de X para la población es la siguiente:

$$\begin{aligned}\mu &= \frac{\sum X}{N} = \frac{1 + 1 + \cdots + 1 + 0 + 0 + \cdots + 0}{200} \\ &= \frac{50(1) + 150(0)}{200} = \frac{50}{200} = 0.25\end{aligned}$$

que es p_{izq} .

Esta idea se puede generalizar con facilidad si se utilizan unas cuantas ecuaciones. Asíumase que los miembros M de una población de individuos N poseen cierto atributo y los miembros $N - M$ restantes de la población no lo tienen. Se adjudica un valor de $X = 1$ a los miembros de

la población que poseen el atributo y un valor de $X = 0$ a los demás. La media del conjunto resultante de números es:

$$\mu = \frac{\sum X}{N} = \frac{M(1) + (N - M)(0)}{N} = \frac{M}{N} = p$$

que es la proporción de la población que posee el atributo.

Puesto que es posible calcular una media de esta forma, ¿por qué no se calcula la desviación estándar para describir la variabilidad en la población? Aunque sólo existen dos posibilidades, $X = 1$ y $X = 0$, la magnitud de la variabilidad difiere, según sea el valor de p . La figura 5-2 muestra tres poblaciones más de 200 individuos cada una. En el panel *A* sólo 10 de los sujetos son zurdos; la variabilidad es menor que la de la población que se presenta en la figura 5-1. El panel *B* consigna el caso extremo en el que 50% de los miembros de la población pertenece a una de las dos clases; la variabilidad es mayor. El panel *C* muestra el otro extremo; todos los miembros pertenecen a una de las dos clases y no existe variabilidad alguna.

Para medir esta impresión subjetiva se calcula la desviación estándar de los unos y ceros adjudicados a cada miembro de la población al computar la media. Por definición, la desviación estándar de la población es:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X - \mu)^2}{N}}$$

$X = 1$ para los miembros M de la población y cero para los miembros $N - M$ restantes y $\mu = p$; por lo tanto:

$$\begin{aligned} \sigma &= \sqrt{\frac{(1-p)^2 + (1-p)^2 + \cdots + (1-p)^2 + (0-p)^2 + (0-p)^2 + \cdots + (0-p)^2}{N}} \\ &= \sqrt{\frac{M(1-p)^2 + (N-M)p^2}{N}} = \sqrt{\frac{M}{N}(1-p)^2 + \left(1 - \frac{M}{N}\right)p^2} \end{aligned}$$

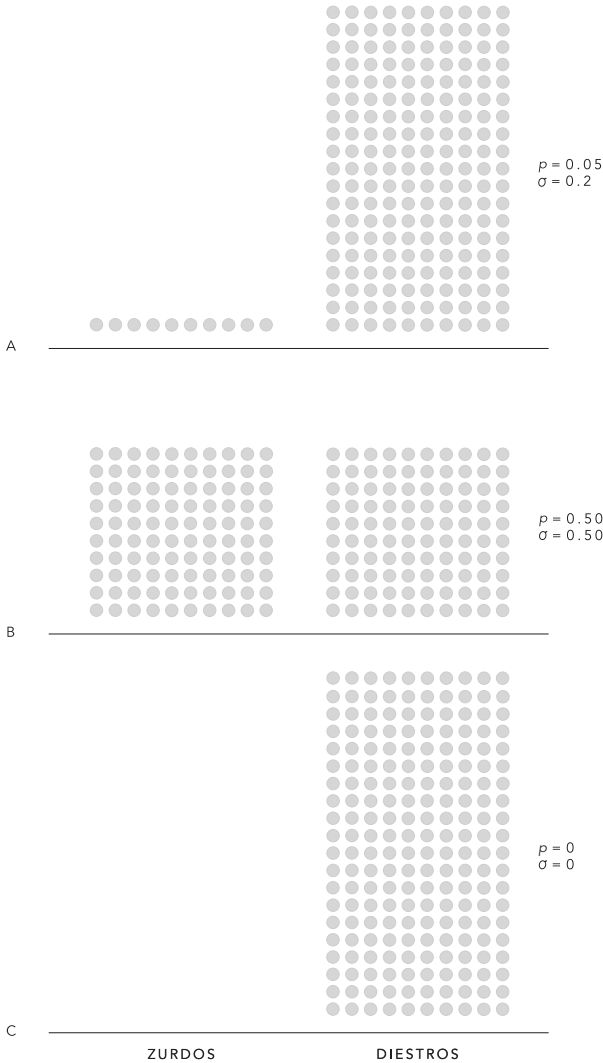


Figura 5-2 Esta figura ilustra el caso de tres poblaciones, cada una con 200 miembros pero distintas proporciones de miembros zurdos. La desviación estándar, $\sigma = \sqrt{p(1 - p)}$ mide la variabilidad de la población. **A**, cuando la mayoría de los miembros pertenece a una clase, σ es pequeña, 0.2, lo que indica una variabilidad relativamente pequeña. **B**, por el contrario, si la mitad de los miembros pertenece a cada clase, σ alcanza su valor máximo de 0.5, lo que señala la variabilidad máxima posible. **C**, en el otro extremo, si todos los miembros pertenecen a la misma clase no existe variabilidad y $\sigma = 0$.

Sin embargo, puesto que $M/N = p$ es la proporción de los miembros de la población con el atributo:

$$\sigma = \sqrt{p(1-p)^2 + (1-p)p^2} = \sqrt{[p(1-p) + p^2](1-p)}$$

que se simplifica hasta:

$$\sigma = \sqrt{p(1-p)}$$

Esta ecuación para la desviación estándar de la población produce resultados cuantitativos que concuerdan con las impresiones cualitativas obtenidas a partir de las figuras 5-1 y 5-2. Tal y como lo muestra la figura 5-3, $\sigma = 0$ cuando $p = 0$ o $p = 1$, esto es, cuando todos los miembros de la población poseen o no el atributo y σ alcanza su valor máximo cuando $p = 0.5$, es decir, cuando cualquier miembro de la población tiene las mismas probabilidades de poseer el atributo o no.

Dado que σ depende sólo de p , en realidad no contiene información adicional (a diferencia de la media y la desviación estándar de una variable de distribución normal, en la que μ y σ ofrecen dos fragmentos independientes de información). Esto sería de gran utilidad para computar el error estándar de los cálculos de p con base en las muestras obtenidas

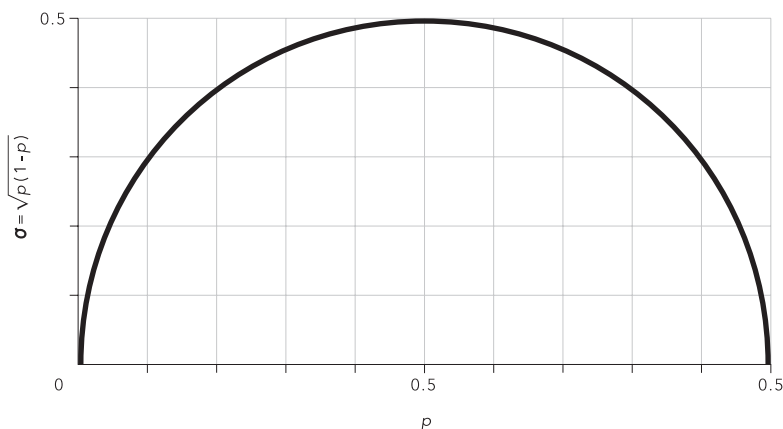


Figura 5-3 La relación existente entre la desviación estándar de una población dividida entre dos categorías varía con p , la proporción de miembros en una de las categorías. Cuando todos los miembros se encuentran en una categoría no existe variación (de manera que $\sigma = 0$ cuando $p = 0$ o 1) y la variabilidad alcanza su máximo cuando determinado miembro tiene la misma posibilidad de incluirse en una clase o la otra ($\sigma = 0.5$ cuando $p = 0.5$).

al azar a partir de poblaciones como las que se muestran en las figuras 5-1 o 5-2.

CÁLCULO DE LAS PROPORCIONES A PARTIR DE LAS MUESTRAS

Desde luego, si fuera posible observar a todos los miembros de una población no habría interrogante estadística alguna. En realidad, lo único que puede verse es una muestra supuestamente representativa de la población. ¿Con qué precisión refleja la proporción de miembros de una muestra con un atributo, la proporción de individuos en la población con ese atributo? Para responder a esta interrogante se lleva a cabo un experimento de muestreo, tal y como se hizo en el capítulo 2 al cuestionar la propiedad del cálculo de la media de la muestra para computar la media de la población.

Supóngase que se selecciona a 10 marcianos en forma aleatoria a partir de la población total de 200. En la figura 5-4 (arriba) se incluye a los individuos elegidos; en la figura 5-4 (abajo) se recoge la informa-

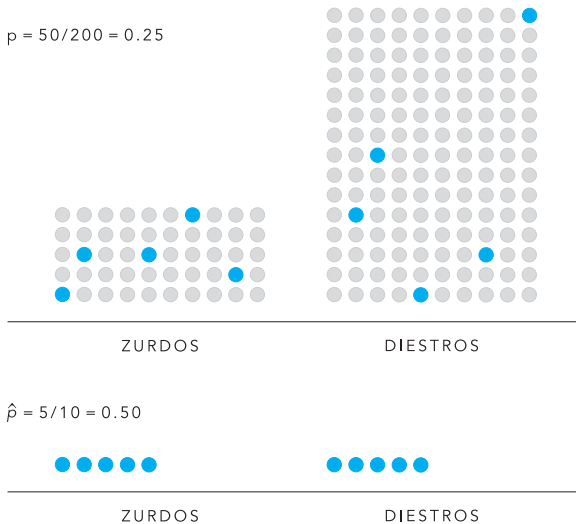


Figura 5-4 El panel superior recoge una muestra aleatoria de 10 marcianos seleccionados a partir de la población de la figura 5-1; el panel inferior muestra lo que observaría el investigador. Puesto que esta muestra incluye a cinco marcianos zurdos y cinco diestros, el investigador calcularía que la proporción de marcianos zurdos es de $\hat{p}_{\text{izq}} = 5/10 = 0.5$, donde el acento circunflejo significa un cálculo.

ción con la que cuentan los investigadores que obtuvieron la muestra. La mitad de los marcianos de la muestra corresponde a zurdos y la otra mitad a diestros. Si sólo se dispone de esta información, tal vez se concluiría que la proporción de marcianos zurdos es de 0.5, o 50%.

Es evidente que esta muestra no tiene nada de especial y se pudo obtener una de las otras cuatro muestras aleatorias que presenta la figura 5-5, en cuyo caso el investigador concluiría que la proporción de marcianos zurdos es de 30, 30, 10 o 20%, según fuera la muestra aleatoria recogida. En cada caso se ha computado la proporción de la población p con base en una muestra. Este cálculo se denomina \hat{p} . Al igual que la media de la muestra, los valores posibles de \hat{p} dependen de la naturaleza

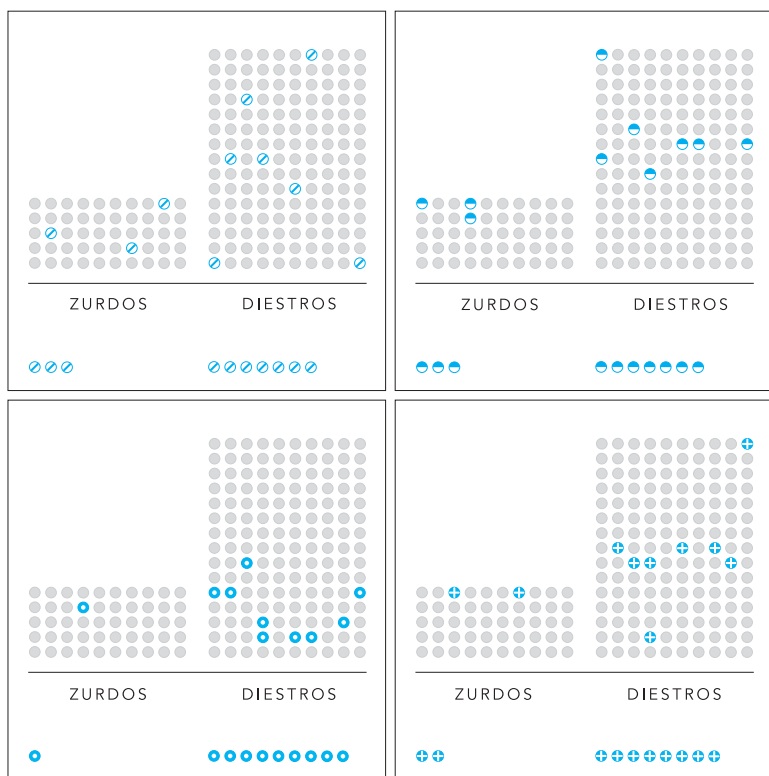


Figura 5-5 Otras cuatro muestras aleatorias de 10 marcianos, junto con la muestra tal y como la vería el investigador. Según sea la muestra obtenida, el investigador calcularía que la proporción de marcianos zurdos es de 30, 30, 10 o 20%.

de la población original y la muestra específica que se obtiene. La figura 5-6 muestra los cinco valores de \hat{p} calculados a partir de las muestras específicas de las figuras 5-4 y 5-5, además de los resultados obtenidos al tomar otras 20 muestras aleatorias de 10 marcianos cada una. Ahora la concentración pasa de la población de marcianos a la población de todos los valores de \hat{p} calculados a partir de las muestras aleatorias de 10 marcianos cada una. Existen más de 10^{16} de estas muestras con sus estimados correspondientes de \hat{p} del valor de p para la población de marcianos.

El cálculo promedio de \hat{p} para las 25 muestras de 10 marcianos cada una, que se ilustra en la figura 5-6, es de 30%, muy similar a la proporción verdadera de marcianos zurdos en la población (25% o 0.25). Los cálculos tienen algunas variaciones. Para medir la variabilidad de los posibles valores de \hat{p} , se calcula la *desviación estándar* de los valores de \hat{p} obtenidos a partir de las muestras aleatorias de 10 marcianos. En este caso se aproxima a 14% o 0.14. Esta cifra describe la variabilidad de la población de todos los posibles valores de la proporción de marcianos zurdos computada a partir de muestras aleatorias de 10 marcianos.

¿Parece esto conocido? Debería. Es exactamente igual que el error estándar de la media. Por lo tanto, el *error estándar del cálculo de una proporción* se define como la desviación estándar de la población de todos los valores posibles de la proporción calculada a partir de las mues-

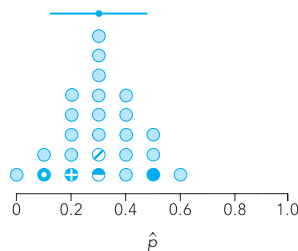


Figura 5-6 La distribución de cálculos de la proporción de marcianos zurdos \hat{p}_{zq} depende de la muestra aleatoria que el investigador obtiene. Esta figura ilustra las cinco muestras aleatorias de las figuras 5-4 y 5-5 y otras 20 muestras aleatorias de 10 marcianos. También aparece la media de los 25 cálculos de p y su desviación estándar. La desviación estándar de esta distribución es el error estándar del cálculo de la proporción $\sigma_{\hat{p}}$ y mide la precisión con la que \hat{p} calcula p .

tras de determinado tamaño. Del mismo modo que el error estándar de la media:

$$\sigma_{\hat{p}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

donde $\sigma_{\hat{p}}$ es el error estándar de la proporción, σ es la desviación estándar de la población de la que se obtuvo la muestra y n es el tamaño de la muestra. Puesto que $\sigma = \sqrt{p(1 - p)}$:

$$\sigma_{\hat{p}} = \sqrt{\frac{p(1 - p)}{n}}$$

El cómputo del error estándar a partir de una muestra se lleva a cabo al sustituir el valor verdadero de p en esta ecuación con el cálculo de \hat{p} obtenido de la muestra aleatoria. Por consiguiente:

$$s_{\hat{p}} = \sqrt{\frac{\hat{p}(1 - \hat{p})}{n}}$$

El error estándar es un método muy útil para describir la incertidumbre del cálculo de una proporción de una población con determinado atributo, puesto que el teorema del límite central (cap. 2) también induce a concluir que la distribución de \hat{p} es casi normal, con una media p y una desviación estándar $\sigma_{\hat{p}}$ para las muestras suficientemente grandes. Por otro lado, esta aproximación falla para los valores de p que se acercan a cero o uno, o cuando la muestra n es pequeña. ¿Cuándo puede utilizarse la distribución normal? Los estadísticos han demostrado que resulta apropiada cuando $n\hat{p}$ y $n(1 - \hat{p})$ son mayores que cinco.* Recuérdese que cerca de 95% de los miembros de una población con distribución normal se incluye dentro de dos desviaciones estándar de la media. Cuando la distribución de \hat{p} se aproxima a la distribución normal es posi-

*Cuando la muestra es demasiado pequeña para utilizarla en una aproximación normal, debe resolverse el problema al emplear la misma distribución binomial. Para mayores detalles sobre esta última, véase J. H. Zar, *Biostatistical Analysis*, 4a. ed., Prentice-Hall, Upper Saddle River, N.J., 1999, cap. 22 "The Binomial Distribution."

ble concluir, con una confianza cercana a 95%, que la proporción verdadera de los miembros de la población con el atributo de interés p yace dentro de $2s_{\hat{p}}$ de \hat{p} .

Estos resultados proporcionan un marco de referencia para examinar la interrogante propuesta con anterioridad acerca de los índices de mortalidad vinculados con la anestesia con halotano y morfina; 13.1% de los 61 pacientes que recibieron halotano y 14.9% de los 67 sujetos sometidos a morfina murieron después de la operación de corazón abierto. Los errores estándar de los cálculos de estos porcentajes son los siguientes:

$$s_{\hat{p}_{\text{halo}}} = \sqrt{\frac{.131(1 - .131)}{61}} = .043 = 4.3\%$$

para el halotano y:

$$s_{\hat{p}_{\text{mor}}} = \sqrt{\frac{.149(1 - .149)}{67}} = .044 = 4.4\%$$

para la morfina. Puesto que la diferencia en el índice de mortalidad es tan sólo de 1.8%, lo más probable es que la causa sea la obtención aleatoria de muestras.

Antes de continuar hay que hacer una pausa para enumerar de manera explícita las presuposiciones en las que se basa este punto de vista. Se ha analizado lo que los estadísticos llaman *estudios clínicos independientes de Bernoulli*, en los cuales:

- Cada estudio clínico tiene dos resultados que se excluyen mutuamente.
- La probabilidad p de un resultado determinado permanece constante.
- Todos los estudios clínicos son independientes.

En términos de una población, debe señalarse lo siguiente:

- Cada miembro de la población pertenece a una de dos clases.
- La proporción de miembros de la población en una de las clases p permanece constante.
- Cada miembro de la muestra se selecciona de forma independiente respecto de los demás miembros.

PRUEBAS DE HIPÓTESIS PARA PROPORCIONES

En el capítulo 4, la media de la muestra y el error estándar de la media proporcionaron la base para construir la prueba de la t con el fin de medir la compatibilidad entre las observaciones y la hipótesis nula. Se definió la t estadística de la siguiente forma:

$$t = \frac{\text{diferencia de la media de las muestras}}{\text{error estándar de la diferencia en la media de las muestras}}$$

La función de \hat{p} es análoga a la de la media de la muestra de los capítulos 2 y 4, y además se obtuvo una expresión para el error estándar de \hat{p} . Ahora se usará la proporción observada de individuos con determinado atributo y su error estándar para construir la estadística de una prueba que sea análoga a la prueba de la t para comprobar la hipótesis según la cual dos muestras se obtuvieron a partir de poblaciones con la misma proporción de individuos y determinado atributo.

La estadística de una prueba análoga a la de la t es:

$$z = \frac{\text{diferencia de las proporciones de la muestra}}{\text{error estándar de la diferencia de las proporciones de la muestra}}$$

Supóngase que \hat{p}_1 y \hat{p}_2 son las proporciones observadas de individuos con el atributo de interés en las dos muestras. El error estándar es la desviación estándar de la población de todos los valores posibles de \hat{p} que corresponden a las muestras de determinado tamaño y, dado que se añaden varianzas de diferencias, el error estándar de la diferencia en las proporciones es:

$$s_{\hat{p}_1 - \hat{p}_2} = \sqrt{s_{\hat{p}_1}^2 + s_{\hat{p}_2}^2}$$

Por lo tanto:

$$z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{s_{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}} = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{s_{\hat{p}_1}^2 + s_{\hat{p}_2}^2}}$$

Si n_1 y n_2 son los tamaños de ambas muestras:

$$s_{\hat{p}_1} = \sqrt{\frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1}} \quad \text{y} \quad s_{\hat{p}_2} = \sqrt{\frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2}}$$

entonces:

$$z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{[\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)/n_1] + [\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)/n_2]}}$$

es la estadística de la prueba.

A t la sustituye z puesto que esta razón tiene una distribución prácticamente normal para las muestras de tamaño suficiente* y se acostumbra representar una variable de distribución normal con la letra z .

Del mismo modo que fue posible mejorar la sensibilidad de la prueba de la t tras acumular las observaciones en los dos grupos de la muestra para calcular la varianza de la población, también es posible aumentar la sensibilidad de la prueba de la z para las proporciones al acumular la información de ambas muestras hasta obtener un solo cómputo de la desviación estándar de la población s . De manera específica, si la hipótesis que afirma que ambas muestras proceden de la misma población resulta verdadera, $\hat{p}_1 = m_1/n_1$ y $\hat{p}_2 = m_2/n_2$, donde m_1 y m_2 corresponden al número de individuos en cada muestra con el atributo de interés y ambos son cálculos de la misma proporción de la población p . En este caso, se consideraría a todos los individuos como una sola muestra de tamaño $n_1 + n_2$ que contiene un total de $m_1 + m_2$ miembros con el atributo y se utilizaría esta muestra acumulada para calcular \hat{p} :

$$\hat{p} = \frac{m_1 + m_2}{n_1 + n_2} = \frac{n_1\hat{p}_1 + n_2\hat{p}_2}{n_1 + n_2}$$

en cuyo caso:

$$s = \sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})}$$

y es posible calcular que:

$$s_{\hat{p}_1 - \hat{p}_2} = \sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}} = \sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

*El criterio para considerar que una muestra es grande es el mismo que se empleó en la última sección, esto es, que $n\hat{p}$ y $n(1 - \hat{p})$ son mayores que cinco en ambas muestras. En caso contrario, se debe utilizar la *prueba exacta de Fisher* que se describe más adelante en este capítulo.

En consecuencia, la estadística de la prueba, basada en un cómputo acumulado de la incertidumbre en la proporción de la población, es:

$$z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})(1/n_1 + 1/n_2)}}$$

Al igual que en la t estadística, la z tiene una gama de valores posibles según sean las muestras aleatorias que se obtienen para calcular \hat{p}_1 y \hat{p}_2 , aunque ambas muestras procedan de una sola población. Cuando z es lo suficientemente “grande” se infiere que los datos no concuerdan con esta hipótesis y que existe una diferencia en las proporciones. Este argumento es exactamente igual al emitido para definir los valores críticos de t y rechazar la hipótesis de la falta de diferencia. El único cambio radica en que se utiliza en este caso la distribución normal estándar (fig. 2-5) para definir los valores límite. En realidad, la distribución normal estándar y la distribución de t con un número infinito de grados de libertad son idénticas, de tal manera que es posible tomar los valores críticos para un nivel de confianza de 5 o 1% a partir de la última línea del cuadro 4-1. Este cuadro muestra que la probabilidad de que z sea mayor que -1.96 o $+1.96$ es menor que 5% y la probabilidad de que z sea mayor que -2.58 o $+2.58$ es menor que 1% cuando, en verdad, ambas muestras se recogieron de la misma población.

Corrección de Yates de continuidad

La distribución normal estándar sólo se aproxima a la distribución real de la prueba de la z , de tal forma que ofrece valores de P que siempre son menores de lo que deben ser. Por lo tanto, los resultados se inclinan hacia la conclusión de que el tratamiento tuvo un efecto cuando la evidencia no apoya esa conclusión. La razón matemática de este problema guarda relación con el hecho de que la prueba de la z sólo se refiere a valores definidos, mientras que la distribución normal estándar teórica es continua. Con el fin de obtener valores de la prueba de la z que sean más compatibles con la distribución normal estándar teórica, los estadísticos introdujeron la *corrección de Yates* (o *corrección de continuidad*) en la que la expresión de z se modifica y se convierte en:

$$z = \frac{|\hat{p}_1 - \hat{p}_2| - \frac{1}{2}(1/n_1 + 1/n_2)}{\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})(1/n_1 + 1/n_2)}}$$

Este ajuste reduce de forma discreta el valor de z ligado a los resultados y compensa el problema matemático antes descrito.

Mortalidad por anestesia en la operación de corazón abierto con halotano o morfina

Ahora se puede comprobar la hipótesis que sostiene que el halotano y la morfina tienen el mismo índice de mortalidad cuando se utilizan como anestésicos en la operación de corazón abierto. Recuérdese que la lógica del experimento estableció que el halotano deprime la función cardíaca mientras que la morfina no, de modo que los individuos con problemas cardíacos tienen un mejor desenlace si se suministra la segunda. En realidad, en los capítulos 3 y 4 se demostró que el halotano induce una presión media inferior durante la intervención en comparación con la morfina; por lo tanto, existe el supuesto efecto fisiológico.

Sin embargo, la pregunta más importante es: ¿alguno de estos anestésicos disminuye la mortalidad de esta operación en el periodo posoperatorio inmediato? En el estudio, ocho de los 61 pacientes anestesiados con halotano (13.1%) y 10 de los 67 individuos que recibieron morfina (14.9%) murieron:

$$\hat{p} = \frac{8 + 10}{61 + 67} = 0.141$$

$n\hat{p}$ para las dos muestras es $0.141(61) = 8.6$ y $0.141(67) = 9.4$. Puesto que ambas son mayores que cinco, es posible utilizar la prueba descrita en la última sección.* Por consiguiente, la estadística de la prueba es:

$$\begin{aligned} z &= \frac{|\hat{p}_{\text{hlo}} - \hat{p}_{\text{mor}}| - \frac{1}{2}(1/n_{\text{hlo}} + 1/n_{\text{mor}})}{\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})(1/n_{\text{hlo}} + 1/n_{\text{mor}})}} \\ &= \frac{|0.131 - 0.149| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{61} + \frac{1}{67}\right)}{\sqrt{(0.141)(1 - 0.141)\left(\frac{1}{61} + \frac{1}{67}\right)}} = 0.04 \end{aligned}$$

* $n(1 - \hat{p})$ también es mayor que cinco en ambos casos. No es necesario verificarlo puesto que $\hat{p} < 0.5$, de manera que $n\hat{p} < n(1 - \hat{p})$.

que es bastante pequeña. De manera específica, no se acerca a 1.96, el valor de z que define el 5% más extremo de los valores posibles de z cuando ambas muestras se obtuvieron de la misma población. Por consiguiente, no hay evidencia de que exista alguna diferencia en la mortalidad que acompaña a estos dos anestésicos, pese al hecho de que tienen al parecer efectos fisiológicos distintos sobre el paciente durante la operación.

Este estudio ilustra la importancia que tiene examinar los *resultados* de los estudios clínicos. El cuerpo humano posee una gran capacidad para adaptarse no sólo a los traumatismos sino también a la manipulación médica. Por lo tanto, demostrar que cierta acción (como una anestesia distinta) modifica un estadio fisiológico (al inducir una presión arterial diferente) no significa que a la larga repercuta sobre el desenlace clínico. Si se toman en cuenta estas variables intermedias, a menudo llamadas *variables del proceso*, en lugar de las variables del resultado que son más importantes, podría pensarse que hubo alguna diferencia clínica cuando en realidad ésta no se produjo. Por ejemplo, en este estudio se observó el cambio esperado en la variable del proceso, la presión arterial, pero no en la variable del resultado, que es la mortalidad. Si se consideraran las variables del proceso, se concluiría que la morfina es mejor que el halotano en los enfermos con problemas cardíacos, aunque la elección del tipo de anestesia no repercutió sobre la variable más relevante, esto es, la supervivencia del paciente.

Hay que tener en mente esta distinción al leer los artículos médicos y escuchar a los postulantes hablar en favor de sus pruebas, procedimientos y tratamientos. Es mucho más fácil demostrar que algo modifica las variables del proceso y no las variables del resultado, que son más importantes. Además de que es más fácil producir un cambio demostrable en las variables del proceso, respecto de las variables del resultado, por lo general también es más fácil medir las variables del proceso. En ocasiones, para observar los resultados es necesario vigilar al sujeto durante cierto tiempo, lo que a menudo representa problemas subjetivos difíciles en cuanto a la medición, sobre todo cuando se intenta medir las variables de la “calidad de vida”. No obstante, al evaluar si un procedimiento merece ser adoptado en la era de los recursos médicos limitados, deben buscarse evidencias de que algo repercute en el resultado del enfermo. El paciente y sus familiares están interesados en el resultado, no en el proceso.

Prevención de la trombosis en individuos sometidos a hemodiálisis

Muchos sujetos con una nefropatía crónica se mantienen vivos gracias a la diálisis: se hace pasar la sangre a través de una máquina que lleva a cabo el trabajo de los riñones y elimina los productos metabólicos y otras sustancias químicas de la circulación. La máquina de la diálisis se conecta a alguna arteria y vena para que la sangre atraviese la máquina. Puesto que estos individuos deben conectarse al dispositivo con cierta regularidad, es necesario crear una conexión quirúrgica más o menos permanente para conectar a la persona a la máquina. Una manera de hacerlo consiste en colocar una pequeña sonda de teflón con un adaptador para el ensamble, denominado *derivación*, entre una arteria y una vena de la muñeca o antebrazo. Cuando el enfermo debe conectarse a la máquina de diálisis, la sonda se conecta a estos adaptadores de teflón; el resto del tiempo los adaptadores se conectan uno a otro para que la sangre fluya de manera directa de la arteria pequeña a la vena. Por muchas razones, incluidas la técnica quirúrgica practicada para crear la derivación, las alteraciones de las arterias o venas, las infecciones circunscritas o una reacción al adaptador de teflón, en estas derivaciones se observa una tendencia a formar coágulos sanguíneos (trombosis). Dichos coágulos deben eliminarse con regularidad para permitir la diálisis, y algunas veces son tan grandes que es necesario suturar la derivación y crear una nueva. Estos coágulos se desplazan en ocasiones en la arteria o la vena y es necesario introducir un catéter para eliminarlos. Otras veces los coágulos se desprenden y se alojan en otro sitio del organismo, donde pueden causar problemas. Herschel Harter *et al.** sabían que el ácido acetilsalicílico tiende a inhibir la coagulación de la sangre y se preguntaron si sería posible reducir la frecuencia de la trombosis en los individuos sometidos a diálisis crónica tras administrar una dosis reducida del ácido (160 mg, la mitad de una pastilla regular) todos los días con el fin de inhibir la tendencia de la sangre a coagularse.

Estos investigadores realizaron un estudio clínico aleatorizado en el cual los individuos sometidos a diálisis en su institución (que estuvieron de acuerdo en participar en el estudio y no tenían contraindicaciones para recibir el ácido acetilsalicílico, por ejemplo una alergia) se distribuyeron al azar en dos grupos: uno recibió un placebo y el otro el ácido. Para evitar los sesgos por parte de los investigadores o los pacientes, el estu-

*H. R. Harter, J. W. Burch, P. W. Majerus, N. Stanford, J. A. Delmez, C. B. Anderson, y C. A. Weerts, "Prevention of Thrombosis in Patients in Hemodialysis by Low-Dose Aspirin," *N. Engl. J. Med.*, **301**:577–579, 1979.

dio se realizó en forma de *doble ciego*. Ni el médico que administró el fármaco ni el sujeto que lo recibió sabía si la tableta era placebo o el ácido. Este método iguala el efecto de placebo en los pacientes y evita que los investigadores sean más propensos a buscar coágulos en un grupo que en el otro. La mejor manera de probar un tratamiento nuevo es el estudio clínico aleatorio doble ciego.

El estudio prosiguió hasta que 24 pacientes desarrollaron trombos, ya que se asumió que con ese número de pacientes con trombos cualquier diferencia entre el grupo que recibió el placebo y el grupo tratado con ácido acetilsalicílico sería identificable. Una vez que llegaron a este punto, revelaron los códigos de las botellas que contenían las píldoras y analizaron los resultados: 19 personas habían recibido el ácido acetilsalicílico y 25 el placebo (cuadro 5-1). Al parecer, no hubo diferencias clínicas de importancia en ambos grupos en términos de distribución, de acuerdo con la edad, sexo, tiempo sometido a diálisis al entrar al estudio u otras variables.

De las 19 personas que recibieron el ácido acetilsalicílico, seis desarrollaron trombos; de las 25 personas que tomaron el placebo, en 18 se identificaron trombos. ¿Esta diferencia es mayor de lo esperable si el fármaco no hubiera tenido efecto alguno y actuara como placebo, de tal manera que podría considerarse que ambos grupos se obtuvieron a partir de la misma población en la que una proporción constante p de pacientes estaba destinada a desarrollar trombos?

En primer lugar se calcula la \hat{p} en ambos grupos:

$$\hat{p}_{a\text{ ace}} = \frac{6}{19} = 0.32$$

Cuadro 5-1 Formación de trombos en individuos sometidos a diálisis y tratados con placebo o ácido acetilsalicílico

Grupo de muestra	Número de pacientes		
	Formación de trombos	Sin trombos	Con tratamiento
Placebo	18	7	25
Ácido acetilsalicílico	6	13	19
Total	24	20	44

Fuente: H.R. Harter, J.W. Burch, P.W. Majerus, N. Stanford, J.A. Delmez, C.B. Anderson y C.A. Weerts "Prevention of Thrombosis in Patients on Hemodialysis by Low-Dose Aspirin", *N. Engl. J. Med.*, **301**:577-579, 1979. Reimpreso con autorización de *New England Journal of Medicine*.

para los individuos que recibieron el ácido acetilsalicílico y:

$$\hat{p}_{\text{pla}} = \frac{18}{25} = 0.72$$

para los sujetos que tomaron el placebo.

A continuación hay que asegurarse de que $n\hat{p}$ y $n(1 - \hat{p})$ son mayores que cinco para ambos grupos, con la finalidad de tener la certeza de que las muestras son lo suficientemente grandes para que la distribución normal se aproxime a la distribución de la estadística de la z si la hipótesis que afirma que el ácido acetilsalicílico carece de efectos es verdadera. Para los individuos que recibieron el fármaco:

$$\begin{aligned}n_{\text{a ace}} \hat{p}_{\text{a ace}} &= 6 \\n_{\text{a ace}}(1 - \hat{p}_{\text{a ace}}) &= 13\end{aligned}$$

y para las personas que consumieron el placebo:

$$\begin{aligned}n_{\text{pla}} \hat{p}_{\text{pla}} &= 18 \\n_{\text{pla}}(1 - \hat{p}_{\text{pla}}) &= 7\end{aligned}$$

Se pueden utilizar los métodos ya estudiados.

La proporción de los pacientes que desarrollaron trombosis fue la siguiente:

$$\hat{p} = \frac{6 + 18}{19 + 25} = 0.55$$

y, por lo tanto:

$$\begin{aligned}s_{\hat{p}_{\text{a ace}} - \hat{p}_{\text{pla}}} &= \sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p}) \left(\frac{1}{n_{\text{a ace}}} + \frac{1}{n_{\text{pla}}} \right)} \\&= \sqrt{0.55(1 - 0.55) \left(\frac{1}{19} + \frac{1}{25} \right)} = 0.15\end{aligned}$$

Por último, se calcula z de acuerdo con:

$$z = \frac{|\hat{p}_{a\text{ ace}} - \hat{p}_{\text{pla}}| - \frac{1}{2}\left(\frac{1}{19} + \frac{1}{25}\right)}{S_{\hat{p}_{a\text{ ace}} - p_{\text{pla}}}}$$

$$= \frac{|0.32 - 0.72| - 0.05}{0.15} = 2.33$$

El cuadro 4-1 indica que z es en magnitud mayor que 2.3263, menos que el 2% de los casos si ambas muestras se obtuvieron de la misma población. Puesto que el valor de z en el experimento es mayor que 2.3263, es muy poco probable que ambas muestras procedieran de una sola población. Por consiguiente, se concluye que no lo fueron, con una $P < 0.02$.* En otras palabras, se infiere que administrar a los pacientes dosis reducidas de ácido acetilsalicílico mientras se someten a una diálisis renal prolongada reduce la probabilidad de que desarrollen trombosis en la derivación utilizada para conectarlos a la máquina de diálisis.

OTRO MÉTODO PARA COMPROBAR LOS DATOS NOMINALES: ANÁLISIS DE LAS TABLAS DE CONTINGENCIA

Los métodos que acaban de describirse con base en la estadística de la z son también apropiados para comprobar hipótesis cuando sólo existen dos posibles atributos o resultados de interés. La estadística de la z tiene una función análoga a la de la prueba de la t en relación con los datos que se miden en una escala de intervalos. No obstante, existen varias situaciones en las que deben compararse más de dos muestras o dos resultados. Para hacerlo es preciso diseñar un método similar al análisis de la varianza que sea más flexible que la prueba de la z . A pesar de que el método que se describe a continuación parece diferenciarse del que se utilizó para diseñar la prueba de la z para proporciones, en esencia es el mismo.

*El valor de z en estos resultados, 2.33, es tan parecido al valor crítico de 2.3263 que acompaña a $P < 0.02$ que sería recomendable considerar una $P < 0.05$ (que corresponde a un valor crítico de 1.960) puesto que los modelos matemáticos empleados para calcular la tabla de valores críticos son tan sólo aproximaciones de la realidad.

Con fines de simplificación, primero se comienza con el problema recién resuelto y se evalúa la eficacia de las dosis reducidas de ácido acetilsalicílico para prevenir la trombosis. En la sección anterior se analizó la *proporción* de individuos de cada grupo (ácido acetilsalicílico y placebo) que desarrolló trombosis. Ahora se analiza el *número* de sujetos de cada grupo que sufrió la anomalía. En la técnica que se utiliza no es necesario suponer nada sobre la naturaleza de los parámetros de la población a partir de la cual se obtuvieron las muestras, de manera que se la conoce como método *no paramétrico*.

En el cuadro 5-1 se recogen los resultados del placebo y del ácido acetilsalicílico del experimento, además del número de individuos de cada grupo que no padeció la trombosis. Este cuadro se denomina *tabla de contingencia* 2×2 . La mayoría de los pacientes del estudio se halla a lo largo de la diagonal de esta tabla, lo que sugiere que existe una relación entre la presencia de trombos y la ausencia del ácido acetilsalicílico. El cuadro 5-2 muestra la forma en que se observarían los resultados experimentales *si el ácido acetilsalicílico no tuviera efectos sobre la formación de trombos*. Además, revela el número total de pacientes que recibió cada tratamiento y el número total que no lo hizo pero tampoco desarrolló trombos. Estas cifras se obtienen tras sumar las filas y columnas, respectivamente, de la tabla; las sumas son las mismas que las del cuadro 5-1. Los sujetos desarrollaron trombos bajo cada tratamiento; las diferencias de las cifras absolutas de personas se deben a que más pacientes recibieron placebo que ácido acetilsalicílico. A diferencia del cuadro 5-1, no existe al parecer un patrón que relacione el tratamiento con la formación de trombos.

Con el fin de comprender mejor la razón por la que la mayor parte de las personas tiene esta impresión subjetiva, se examina la procedencia de los números del cuadro 5-2. De los 44 individuos del estudio, 25

Cuadro 5-2 Formación esperada de trombos si el ácido acetilsalicílico no tuviera efecto alguno

Grupo de muestra	Número de pacientes		
	Formación de trombos	Sin trombos	Con tratamiento
Ácido acetilsalicílico	10.36	8.64	19
Placebo	13.64	11.36	25
Total	24	20	44

(o $25/44 = 57\%$) recibieron placebo, y 19 (o $19/44 = 43\%$) ácido acetilsalicílico. De las personas incluidas en el estudio 25 (o $25/44 = 55\%$) desarrollaron trombos, y 20 (o $20/44 = 45\%$) no lo hicieron. Ahora, presupóngase que el tratamiento *no* modifica la probabilidad de desarrollar trombosis. En tal caso, se esperaría que 55% de los 25 pacientes que recibieron placebo (13.64 pacientes) desarrollaran trombos y 55% de los 19 sujetos que tomaron ácido acetilsalicílico (10.36 pacientes) también lo hicieran. Los individuos restantes no deben sufrir trombosis. Nótese que se calcularon las frecuencias esperadas hasta dos decimales (esto es, hasta una centésima parte de un paciente); este procedimiento es necesario para asegurar que los resultados del cálculo de la prueba de la χ^2 realizada a continuación son exactos. Por lo tanto, el cuadro 5-2 muestra el modo en que se *esperaría* obtener los datos si 25 pacientes recibieran placebo y 19 ácido acetilsalicílico y 24 de ellos estuvieran destinados a desarrollar trombos *pese al tratamiento*. Compárense los cuadros 5-1 y 5-2. ¿Son similares? En realidad no; el patrón real de las observaciones es muy distinto de lo que se esperaría encontrar si la terapéutica no tuviera efecto alguno.

El siguiente paso para diseñar un método estadístico y comprobar la hipótesis que sostiene que el patrón de las observaciones es resultado de la obtención aleatoria de muestras, y no de algún efecto terapéutico, consiste en reducir esta impresión subjetiva hasta conseguir un solo número, la estadística de una prueba, como la de F , t o z , de tal manera que sea posible rechazar la hipótesis de la ausencia de efecto cuando la estadística es “grande”.

Sin embargo, antes de construir esta estadística de una prueba es necesario volver a otro ejemplo, la relación existente entre el tipo de anestesia y la mortalidad después de una operación de corazón abierto. En el cuadro 5-3 figuran los resultados de la investigación en el mismo formato usado en el cuadro 5-1. El cuadro 5-4 muestra la forma en que se vería la tabla si el tipo de anestesia no tuviera efectos sobre la morta-

Cuadro 5-3 Mortalidad en la operación de corazón abierto

Anestesia	Vivos	Muertos	Número total de casos
Halotano	53	8	61
Morfina	57	10	67
Total	110	18	128

Cuadro 5-4 Mortalidad esperada en la operación de corazón abierto si la anestesia no fuera factor

Anestesia	Vivos	Muertos	Número total de casos
Halotano	52.42	8.58	61
Morfina	57.58	9.42	67
Total	110	18	128

lidad. De 128 individuos, 110 (o $110/128 = 86\%$) vivieron. Si el tipo de anestesia careciera de efectos sobre el índice de mortalidad, se esperaría que 86% de los 61 sujetos anestesiados con halotano (52.42) y 86% de los 67 anestesiadas con morfina (57.58) vivieran y el resto muriera. Si se comparan los cuadros 5-3 y 5-4 se observa una diferencia muy pequeña entre la frecuencia esperada y la observada en cada celda de la tabla. Las observaciones son consistentes con la suposición de que no hay relación entre el tipo de anestesia y la mortalidad.

Estadística de la prueba de la ji cuadrada

Ahora es posible diseñar la estadística de una prueba, que debe describir, con una sola cifra, en qué grado difieren las frecuencias observadas en cada celda de la tabla de las frecuencias que se esperaría encontrar si no existiera relación alguna entre los tratamientos y los resultados que definen las hileras y columnas de la tabla. Además, debe aceptar el hecho de que si se espera que un gran número de individuos incida en determinada celda, una diferencia de un solo sujeto entre la frecuencia esperada y la observada es menos importante que en los casos en los que se espera que unas cuantas personas incidan en la celda.

Se define la estadística de la χ^2 (cuadrado de la letra griega ji) de la manera siguiente:

$$\chi^2 = \text{suma de } \frac{(\text{número observado} - \frac{\text{número esperado de individuos en la celda}^2}{\text{número esperado de individuos en la celda}})$$

Esta suma se calcula al adicionar los resultados de todas las celdas de la tabla de contingencia. La fórmula matemática equivalente es:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

donde O es el número observado de individuos (frecuencia) en determinada celda, E el número esperado de sujetos (frecuencia) en esa celda y la suma se realiza con todas las celdas de la tabla de contingencia. Nótese que si las frecuencias observadas son semejantes a las frecuencias esperadas, χ^2 es un número pequeño; si las frecuencias observadas y esperadas difieren, χ^2 es un número grande.

Ahora se puede emplear la información de los cuadros 5-1 y 5-2 para calcular la estadística de la χ^2 con los datos sobre el uso del ácido acetilsalicílico en dosis reducidas para prevenir trombosis en pacientes sometidos a una diálisis crónica. En el cuadro 5-1 figuran las frecuencias observadas y el cuadro 5-2 muestra las frecuencias esperadas. Por lo tanto:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E} = \frac{(18 - 13.64)^2}{13.64} + \frac{(7 - 11.36)^2}{11.36} + \frac{(6 - 10.36)^2}{10.36} + \frac{(13 - 8.64)^2}{8.64} = 7.10$$

Para establecer si 7.10 es “grande”, se calcula χ^2 para los datos sobre mortalidad por anestesia con halotano y morfina que se ofrecen en el cuadro 5-3. En el cuadro 5-4 aparecen las frecuencias esperadas, de tal modo que:

$$\chi^2 = \frac{(53 - 52.42)^2}{52.42} + \frac{(8 - 8.58)^2}{8.58} + \frac{(57 - 57.58)^2}{57.58} + \frac{(10 - 9.42)^2}{9.42} = 0.09$$

que es bastante pequeño, de acuerdo con la impresión intuitiva de que las frecuencias observadas y esperadas son similares. (Desde luego, también concuerda con el análisis previo de los mismos datos al utilizar la estadística de la z en la última sección.) En realidad, es posible demostrar que $\chi^2 = z^2$ cuando sólo existen dos muestras y dos resultados posibles.

Al igual que la estadística de cualquier prueba, χ^2 puede adquirir una gama de valores incluso cuando no existe relación entre los tratamientos y los resultados por los efectos que tiene la obtención aleatoria de la muestra. La figura 5-7 revela la distribución de los valores posibles

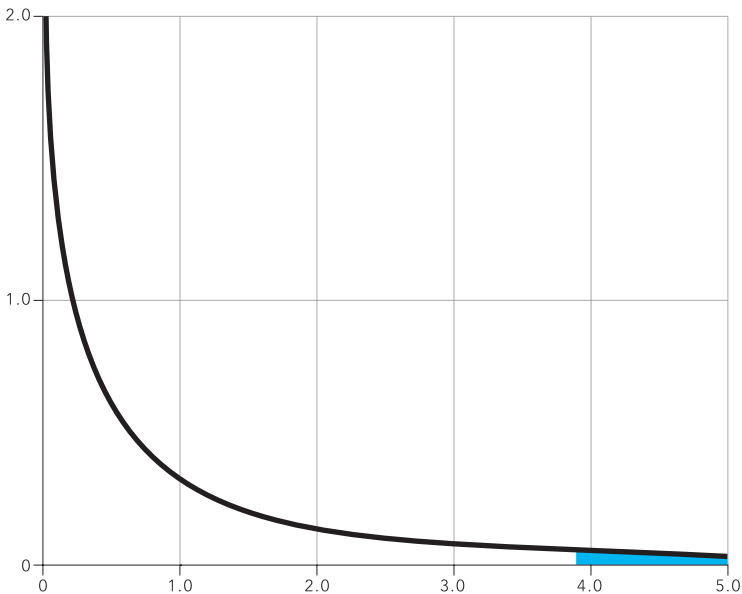


Figura 5-7 Distribución de la ji cuadrada con un grado de libertad. El área sombreada representa el 5% mayor de valores posibles de la estadística de χ^2 cuando no existe relación entre los tratamientos y las observaciones.

de χ^2 calculada a partir de los datos de las tablas de contingencia 2×2 y las incluidas en los cuadros 5-1 o 5-3. Demuestra que cuando la hipótesis que afirma que no existe relación entre las hileras y las columnas de la tabla resulta verdadera, χ^2 es mayor que 6.635 sólo en 1% de los casos. Puesto que el valor observado de χ^2 , 7.10, excede este valor crítico de 6.635, es posible concluir que es poco probable que los datos del cuadro 5-1 ocurran cuando la hipótesis que sostiene que el ácido acetilsalicílico y el placebo tienen el mismo efecto sobre la formación de trombos resulta verdadera. En este caso se observa que el ácido acetilsalicílico se acompaña de un índice menor de trombos ($P < 0.01$).

Por el contrario, los datos del cuadro 5-3 son bastante consistentes con la hipótesis que señala que el halotano y la morfina tienen los mismos índices de mortalidad en los pacientes sometidos a la reparación de una válvula cardíaca.

Por supuesto, ninguno de estos casos *prueba* que el ácido acetilsalicílico tuviera o no algún efecto o que el halotano y la morfina mostraran los mismos índices de mortalidad. Lo que demuestran es que en un caso

es poco probable obtener el mismo patrón de observaciones si el ácido acetilsalicílico actúa como placebo; por el contrario, es muy probable advertir el mismo patrón de observaciones si el halotano y la morfina tienen índices de mortalidad similares. No obstante, tal y como sucede con cualquier otro procedimiento utilizado para comprobar hipótesis, cuando se rechaza la hipótesis de la falta de relación a un nivel de 5%, se acepta de manera implícita que, a la larga, un resultado de cada 20 efectos registrados se debe a las variaciones aleatorias y no al efecto terapéutico real.

Tal y como sucede con las demás distribuciones teóricas de las pruebas estadísticas utilizadas para comprobar hipótesis, existen ciertas suposiciones basadas en la aplicación de la χ^2 . Para que la distribución teórica resultante sea razonablemente precisa, *el número esperado de individuos en todas las celdas debe ser cuando menos de cinco*.^{*} (En esencia, esta limitación es igual a la de la prueba de la z de la última sección.)

Como la mayor parte de las pruebas estadísticas, la distribución de χ^2 depende del número de tratamientos que se compara. También guarda relación con el número de resultados posibles. Esta dependencia se cuantifica con un *parámetro de grados de libertad* ν , que es igual al número de hileras en la tabla menos uno por el número de columnas en la tabla menos uno:

$$\nu = (r - 1)(c - 1)$$

donde r es el número de hileras y c el número de columnas en la tabla. Para las tablas 2×2 que se han empleado hasta ahora, $\nu = (2 - 1)(2 - 1) = 1$.

Como en la estadística de la z descrita antes en este capítulo, al analizar las tablas de contingencia 2×2 ($\nu = 1$), el valor de χ^2 calculado con la fórmula anterior y la distribución teórica de χ^2 arrojan valores de P que son menores de lo que deberían. Por lo tanto, los resultados muestran un sesgo hacia la conclusión de que el tratamiento tuvo algún efecto cuando la evidencia no apoya esta conclusión. La razón matemática de este problema se vincula con el hecho de que la distribución teórica de χ^2 es continua, al contrario del conjunto de valores posibles de la estadística de la χ^2 . Con el fin de obtener una serie de valores a partir de la

^{*}Cuando los datos no satisfacen este criterio se debe usar la prueba exacta de Fisher.

estadística de una prueba que sean más consistentes con los valores críticos calculados a partir de la distribución teórica de χ^2 cuando $\nu = 1$, se aplica la *corrección de Yates* (o *corrección de continuidad*) para computar una estadística corregida de χ^2 como sigue:

$$\chi^2 = \sum \frac{(|O - E| - 1/2)^2}{E}$$

Esta corrección reduce ligeramente el valor de χ^2 en la tabla de contingencia y compensa el problema matemático ya descrito. La corrección de Yates se utiliza sólo cuando $\nu = 1$, esto es, para tablas 2×2 .

Con la finalidad de ilustrar la aplicación y el efecto de la corrección de continuidad, se calcula de nueva cuenta el valor de χ^2 según los datos sobre el uso del ácido acetilsalicílico en dosis reducidas para prevenir las trombosis en las personas sometidas a diálisis crónica. A partir de las frecuencias observadas y esperadas de los cuadros 5-1 y 5-2, respectivamente:

$$\begin{aligned} \chi^2 = & \frac{(|18 - 13.64| - 1/2)^2}{13.64} + \frac{(|7 - 11.36| - 1/2)^2}{11.36} \\ & + \frac{(|6 - 10.36| - 1/2)^2}{10.36} + \frac{(|13 - 8.64| - 1/2)^2}{8.64} = 5.57 \end{aligned}$$

Nótese que el valor de χ^2 , 5.57, es menor que el valor no corregido de χ^2 , 7.10, que se obtuvo antes. El valor corregido de χ^2 ya no es mayor que el valor crítico de 6.635 correspondiente al 1% mayor de los valores posibles de χ^2 (es decir, para una $P < 0.01$). Después de aplicar la corrección de continuidad, χ^2 excede ahora sólo a 5.024, que es el valor crítico que define al 2.5% mayor de los valores posibles (esto es, $P < 0.025$).

APLICACIONES DE LA JI CUADRADA EN EXPERIMENTOS CON MÁS DE DOS TRATAMIENTOS O RESULTADOS

Es fácil generalizar lo anterior para analizar los resultados de los experimentos con más de dos tratamientos o resultados. La prueba de la z que se describió antes en este capítulo no funciona para estos experimentos.

Recuérdese que en el capítulo 3 se demostró que las mujeres que trotan de manera regular o son corredoras de fondo tienen, en promedio,

Cuadro 5-5 Consultas médicas por problemas menstruales

Grupo	Sí	No	Total
Testigos	14	40	54
Trotadoras	9	14	23
Corredoras	46	42	88
Total	69	96	165

Fuente: E. Dale, D.H. Gerlach y A.L. Wilhite, "Menstrual Dysfunction in Distance Runners", *Obstet. Gynecol.*, **54**:47–53, 1979.

menos periodos menstruales que las mujeres que no realizan esa actividad.* ¿Tal cambio fisiológico da lugar a que las mujeres consulten a su médico acerca de problemas menstruales? En el cuadro 5-5 se recogen los resultados, descritos en la figura 3-9, de una encuesta realizada entre las mismas mujeres. ¿Concuerdan estos datos con la hipótesis según la cual correr no incrementa la probabilidad de que una mujer consulte a su médico por un problema menstrual?

De las 165 mujeres que participaron en el estudio, 69, o $69/165 = 42\%$, consultaron a su médico por un problema menstrual, mientras que 96, o $96/165 = 58\%$, no lo hicieron. Si la cantidad del ejercicio no repercutió sobre la probabilidad de que una mujer buscara atención médica, se esperaría que 42% de las 54 testigos (22.58 mujeres), 42% de las 23 trotadoras (9.62 mujeres) y 42% de las 88 corredoras de fondo (36.80 mujeres) consultaran al médico. El cuadro 5-6 muestra estas frecuencias esperadas, además de las frecuencias esperadas de las mujeres que no consultaron a su médico. ¿Son “grandes” las diferencias entre las frecuencias observadas y las esperadas?

Para responder esta pregunta se calcula la estadística de la χ^2 :

$$\begin{aligned} \chi^2 = & \frac{(14 - 22.58)^2}{22.58} + \frac{(40 - 31.42)^2}{31.42} + \frac{(9 - 9.62)^2}{9.62} \\ & + \frac{(46 - 13.38)^2}{13.38} + \frac{(46 - 36.80)^2}{36.80} + \frac{(42 - 51.20)^2}{51.20} = 9.63 \end{aligned}$$

*Cuando se describió este estudio en el capítulo 3, se asumió el mismo número de pacientes en cada grupo terapéutico para simplificar el cálculo. En este capítulo se emplea el número real de personas incluidas en el estudio.

Cuadro 5-6 Frecuencias previstas de consultas médicas si el ejercicio no fuera factor

Grupo	Sí	No	Total
Testigos	22.58	31.42	54
Trotadoras	9.62	13.38	23
Corredoras	36.80	51.20	88
Total	69	96	165

La tabla de contingencia del cuadro 5-5 tiene tres hileras y dos columnas, de manera que la estadística de χ^2 tiene:

$$v = (r - 1)(c - 1) = (3 - 1)(2 - 1) = 2$$

grados de libertad. El cuadro 5-7 muestra que χ^2 es mayor que 9.21 en menos de 1% de las veces cuando la diferencia entre las frecuencias observadas y esperadas se debe a una variación aleatoria y no al efecto terapéutico (en este caso, el ejercicio). Por lo tanto, existe cierta relación entre el ejercicio y la posibilidad de que una mujer consulte a su médico en relación con un problema menstrual ($P < 0.01$). Sin embargo, nótese que aún no se sabe cuál o cuáles grupos de mujeres explican esta diferencia.

A continuación se resume la aplicación de la estadística de la χ^2 .

- Se tabulan los datos en una tabla de contingencia.
- Se suma el número de individuos en cada hilera y cada columna para obtener el porcentaje de sujetos que pertenece a cada hilera y columna, sin importar cuál sea la columna o hilera a la que pertenecen.
- Hay que utilizar estos porcentajes para calcular el número esperado de personas en cada celda de la tabla si el tratamiento no tuviera efecto alguno.
- Se resumen las diferencias entre las frecuencias esperadas y las observadas al calcular la χ^2 . Si los datos forman una tabla 2×2 , se incluye la corrección de Yates.
- Debe calcularse el número de grados de libertad de la tabla de contingencia y utilizar el cuadro 5-7 para establecer si el valor observado de χ^2 es mayor de lo esperado a partir de la variación aleatoria.

No hay que olvidar que si los resultados se incluyeran en una tabla de contingencia 2×2 , las frecuencias esperadas deben ser mayores que cinco para que la prueba de la χ^2 sea exacta. En las tablas más grandes, la mayoría de los estadísticos recomienda que el número esperado de individuos en cada celda no sea menor que uno y que no más de 20% de ellos sea menor que cinco. En caso contrario, la prueba de χ^2 puede ser poco precisa. El problema se soluciona tras obtener más datos para incrementar el número de celdas o reducir el número de categorías para aumentar los números en cada celda de la tabla.

Subdivisión de las tablas de contingencia

El análisis del cuadro 5-6 reveló que tal vez existe una diferencia en cuanto a la probabilidad de que diversos grupos de mujeres consulten a su médico acerca de un problema menstrual, pero en el análisis no se definió *qué* grupos de mujeres. Esta situación es análoga al problema de las comparaciones múltiples en el análisis de la varianza. El análisis de la varianza ayuda a decidir si *algo* es distinto, pero debe realizarse una comparación múltiple para definir *qué grupo lo es*. Puede hacerse lo mismo con una tabla de contingencia.

Si se observan las cifras del cuadro 5-5 se advierte que las trotadoras y corredoras tienen más probabilidades de consultar al médico que las mujeres del grupo testigo, aunque parecen similares entre sí.

Con objeto de comprobar esta última hipótesis, se *subdivide* la tabla de contingencia para observar sólo a las trotadoras y corredoras. En el cuadro 5-8 figuran los datos de las trotadoras y corredoras. Los números entre paréntesis corresponden a los números esperados de mujeres en cada celda. El número observado y esperado de mujeres en cada celda es similar; puesto que se trata de una tabla de contingencia 2×2 , se calcula χ^2 por medio de la corrección de Yates:

$$\begin{aligned}\chi^2 &= \sum \frac{(|O - E| - \frac{1}{2})^2}{E} \\ &= \frac{(|9 - 11.40| - \frac{1}{2})^2}{11.40} + \frac{(|14 - 11.60| - \frac{1}{2})^2}{11.60} \\ &\quad + \frac{(|46 - 43.60| - \frac{1}{2})^2}{43.60} + \frac{(|14 - 11.60| - \frac{1}{2})^2}{11.60} = 0.79\end{aligned}$$

Cuadro 5-7 Valores críticos para la distribución de χ^2

ν	Probabilidad de que el valor de P sea mayor							
	0.50	0.25	0.10	0.05	0.025	0.01	0.005	0.001
1	.455	1.323	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879	10.828
2	1.386	2.773	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597	13.816
3	2.366	4.108	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838	16.266
4	3.357	5.385	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860	18.467
5	4.351	6.626	9.236	11.070	12.833	15.086	16.750	20.515
6	5.348	7.841	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548	22.458
7	6.346	9.037	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278	24.322
8	7.344	10.219	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955	26.124
9	8.343	11.389	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589	27.877
10	9.342	12.549	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188	29.588
11	10.341	13.701	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757	31.264
12	11.340	14.845	18.549	21.026	23.337	26.217	28.300	32.909
13	12.340	15.984	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819	34.528
14	13.339	17.117	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319	36.123
15	14.339	18.245	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801	37.697
16	15.338	19.369	23.542	26.296	28.845	32.000	34.267	39.252
17	16.338	20.489	24.769	27.587	30.191	33.409	35.718	40.790
18	17.338	21.605	25.989	28.869	31.526	34.805	37.156	42.312
19	18.338	22.718	27.204	30.144	32.852	36.191	38.582	43.820
20	19.337	23.828	28.412	31.410	34.170	37.566	39.997	45.315
21	20.337	24.935	29.615	32.671	35.479	38.932	41.401	46.797
22	21.337	26.039	30.813	33.924	36.781	40.289	42.796	48.268
23	22.337	27.141	32.007	35.172	38.076	41.638	44.181	49.728
24	23.337	28.241	33.196	36.415	39.364	42.980	45.559	51.179
25	24.337	29.339	34.382	37.652	40.646	44.314	46.928	52.620
26	25.336	30.435	35.563	38.885	41.923	45.642	48.290	54.052
27	26.336	31.528	36.741	40.113	43.195	46.963	49.645	55.476
28	27.336	32.020	37.916	41.337	44.461	48.278	50.993	56.892
29	28.336	33.711	39.087	42.557	45.722	49.588	52.336	58.301
30	29.336	34.800	40.256	43.773	46.979	50.892	53.672	59.703
31	30.336	35.887	41.422	44.985	48.232	52.191	55.003	61.098
32	31.336	36.973	42.585	46.194	49.480	53.486	56.328	62.487
33	32.336	38.058	43.745	47.400	50.725	54.776	57.648	63.870
34	33.336	39.141	44.903	48.602	51.966	56.061	58.964	65.247
35	34.336	40.223	46.059	49.802	53.203	57.342	60.275	66.619
36	35.336	41.304	47.212	50.998	54.437	58.619	61.581	67.985
37	36.336	42.383	48.363	52.192	55.668	59.893	62.883	69.346

(continúa)

Cuadro 5-7 (Continuación)

ν	Probabilidad de que el valor de P sea mayor							
	0.50	0.25	0.10	0.05	0.025	0.01	0.005	0.001
38	37.335	43.462	49.513	53.384	56.896	61.162	64.181	70.703
39	38.335	44.539	50.660	54.572	58.120	62.428	65.476	72.055
40	39.335	45.616	51.805	55.758	59.342	63.691	66.766	73.402
41	40.335	46.692	52.949	56.942	60.561	64.950	68.053	74.745
42	41.335	47.766	54.090	58.124	61.777	66.206	69.336	76.084
43	42.335	48.840	55.230	59.304	62.990	67.459	70.616	77.419
44	43.335	49.913	56.369	60.481	64.201	68.710	71.893	78.750
45	44.335	50.985	57.505	61.656	65.410	69.957	73.166	80.077
46	45.335	52.056	58.641	62.830	66.617	71.201	74.437	81.400
47	46.335	53.127	59.774	64.001	67.821	72.443	75.704	82.720
48	47.335	54.196	60.907	65.171	69.023	73.683	76.969	84.037
49	48.335	55.265	62.038	66.339	70.222	74.919	78.231	85.351
50	49.335	56.334	63.167	67.505	71.420	76.154	79.490	86.661

Fuente: adaptado a partir de J.H. Zar, *Biostatistical Analysis* (2a. ed). PrenticeHall, Englewood Cliffs, N.J., 1984, pp. 479-482, tabla B.1. Utilizado con autorización.

que es lo suficientemente pequeña para concluir que las trotadoras y corredoras tienen las mismas probabilidades de consultar a su médico. En vista de que son tan similares, se combinan ambos grupos y se compara este grupo combinado con el grupo testigo. El cuadro 5-9 muestra la tabla de contingencia 2×2 resultante, además de las frecuencias esperadas entre paréntesis. La χ^2 para esta tabla de contingencia es 7.39, que es mayor que 6.63 y corresponde al valor crítico que define al 1% superior de valores probables de χ^2 cuando no existe relación entre las hileras y columnas en una tabla 2×2 .

Cuadro 5-8 Consultas médicas entre mujeres trotadoras y corredoras*

Grupo	Sí	No	Total
Trotadoras	9 (11.40)	14 (11.60)	23
Corredoras	46 (43.60)	42 (44.40)	88
Total	55	56	111

*Los números entre paréntesis son las frecuencias anticipadas si la cantidad de ejercicio no modificara las consultas médicas.

Cuadro 5-9 Consultas médicas entre mujeres corredoras y no corredoras*

Grupo	Sí	No	Total
Testigos	14 (22.58)	40 (31.42)	54
Trotadoras y corredoras	55 (46.42)	56 (64.58)	111
Total	69	96	165

*Los números entre paréntesis corresponden a la frecuencia anticipada de consultas médicas si una mujer corriera con regularidad o si el ejercicio no modificara la probabilidad de que consultara a un médico por un problema menstrual.

No obstante, nótese que puesto que se han realizado *dos* pruebas con los mismos datos, se debe aplicar una corrección de Bonferroni de Holm para ajustar los valores de P y explicar la realización de pruebas múltiples. Puesto que se efectuaron dos pruebas, se multiplica el valor nominal de 1% de P recogido del cuadro 5-7 por dos para obtener $2(1) = 2\%$.* Por consiguiente, se concluye que no existen diferencias en cuanto a las consultas médicas entre trotadoras y corredoras, pero sí cuando se las compara con el grupo testigo ($P < 0.02$).

PRUEBA EXACTA DE FISHER

Es posible aplicar la prueba de la χ^2 para analizar tablas de contingencia 2×2 cuando cada celda tiene una frecuencia esperada al menos de cinco. En los estudios pequeños, cuando la frecuencia esperada es menor que cinco, el procedimiento ideal es la *prueba exacta de Fisher*. Esta prueba convierte la desventaja de una muestra pequeña en un beneficio. Cuando las muestras son pequeñas, basta hacer una *lista* de las posiciones posibles de las observaciones y luego calcular las probabilidades exactas de cada posición posible de los datos. La probabilidad total (dos colas) de obtener los datos observados o patrones más extremos en los datos es el valor de P que corresponde a la hipótesis que afirma que las hileras y columnas en los datos son independientes.

*También se puede aplicar el procedimiento de Holm para explicar las comparaciones múltiples.

Cuadro 5-10 Notación para la prueba exacta de Fisher

	Total de hileras		
	O_{11}	O_{12}	R_1
	O_{21}	O_{22}	R_2
Total de columnas	C_1	C_2	N

La prueba exacta de Fisher comienza con el hecho de que la probabilidad de observar cualquier patrón en la tabla de contingencia 2×2 con las hileras y columnas observadas en el cuadro 5-10 es:

$$P = \frac{R_1!R_2!C_1!C_2!}{N! O_{11}!O_{12}!O_{21}!O_{22}!}$$

donde O_{11} , O_{12} , O_{21} y O_{22} son las frecuencias observadas en las cuatro celdas de la tabla de contingencia, C_1 y C_2 son las sumas de ambas columnas, R_1 y R_2 son las sumas de ambas hileras, N es el número total de observaciones y el signo “!” se refiere al operador factorial.*

A diferencia de la prueba de la χ^2 , existen versiones de una y dos colas en la prueba exacta de Fisher. Infortunadamente, la mayor parte de las descripciones de la prueba exacta de Fisher tan sólo menciona la versión de una cola y muchos programas informáticos calculan la versión de una cola sin identificarla con claridad. Numerosos investigadores desconocen este asunto, de manera que es posible publicar los resultados (esto es, los valores de P) para una sola cola sin que los investigadores lo noten. Con el fin de definir si los investigadores reconocen o no el uso de la prueba exacta de Fisher de una o dos colas, W. Paul McKinney *et al.*[†] examinaron la aplicación de la prueba exacta de Fisher en los artículos publicados en la bibliografía médica para decidir si los autores habían advertido el tipo de prueba exacta de Fisher utilizado. En el cuadro 5-11 figuran los resultados de dos revistas, *New England Journal of Me-*

*La definición $n!$ es $n! = (n)(n - 1)(n - 2) \times \times \times (2)(1)$; p. ej., $5! = 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1$.

[†]W. P. McKinney, M. J. Young, A. Harta, y M. B. Lee, “The Inexact Use of Fisher’s Exact Test in Six Major Medical Journals,” *JAMA*, **261**:3430-3433, 1989.

Cuadro 5-11 Aplicación de la prueba exacta de Fisher en *New England Journal of Medicine* y *The Lancet*

Grupo	¿Prueba identificada?		
	Sí	No	Total
<i>New England Journal of Medicine</i>	1	8	9
<i>The Lancet</i>	10	4	14
Total	11	12	23

dicine y *The Lancet*. Puesto que los números son pequeños, χ^2 no constituye una estadística de una prueba adecuada. Con base en la ecuación anterior, la probabilidad de obtener el patrón de observaciones del cuadro 5-11 para determinada fila y columna es el siguiente:

$$P = \frac{\frac{9!14!11!12!}{23!}}{1!8!10!4!} = 0.00666$$

Por lo tanto, es muy poco probable observar este *tipo específico* de tabla. Para obtener la probabilidad de observar un patrón en los datos extremos *o más extremos* en la dirección de la tabla, réstese uno de la observación más pequeña y calcúlese de nueva cuenta las demás celdas de la tabla para mantener constante los totales de las hileras y columnas.

En este caso, existe una tabla más extrema, que se observa en el cuadro 5-12. La probabilidad de que ocurra esta tabla es:

$$P = \frac{\frac{9!14!11!12!}{23!}}{9!0!3!11!} = 0.00027$$

(Nótese que el numerador depende sólo de los totales de hileras y columnas de la tabla, que no se modifica, así que sólo es necesario calcularlo una vez.) En consecuencia, la prueba exacta de Fisher de una cola ofrece un valor de $P = 0.00666 + 0.00027 = 0.00695$. Esta posibilidad representa la probabilidad de obtener un patrón de observaciones tan ex-

Cuadro 5-12 Patrón más extremo de observaciones del cuadro 5-11 a partir de la menor frecuencia observada (en este caso, 1)

Grupo	¿Prueba identificada?		
	Sí	No	Total
<i>New England Journal of Medicine</i>	0	9	9
<i>The Lancet</i>	11	3	14
Total	11	12	23

tremo o más extremo en una dirección que las observaciones reales del cuadro 5-11.

Para encontrar la otra cola se enumeran los patrones posibles restantes de los datos que suministrarían los mismos totales de las hileras y las columnas. Estas posibilidades, sumadas a las probabilidades correspondientes, aparecen en el cuadro 5-13. Dichas tablas se obtienen al tomar cada uno de los tres elementos restantes del cuadro 5-11 y restarles de manera gradual uno para eliminar las tablas que se duplican. Dos de estas tablas tienen probabilidades a nivel de probabilidad de obtener las observaciones originales o por debajo de esta cifra, 0.00666: aquellas con probabilidad de 0.00242 y 0.00007. Estas dos tablas constituyen la “otra” cola de la prueba exacta de Fisher. La probabilidad total de encontrarse en esta tabla es de $0.00242 + 0.00007 = 0.00249$.* Por consiguiente, la probabilidad total de obtener un patrón de observaciones tan extremo o mayor que el observado es $P = 0.00695 + 0.00249 = 0.00944$ y se infiere que la diferencia de la presentación correcta de la prueba exacta de Fisher de *New England Journal of Medicine* y *The Lancet* revela una diferencia de consideración ($P = 0.009$). En realidad, al leer un artículo en el que se utiliza la prueba exacta de Fisher es importante asegurarse de que los autores saben lo que hacen y registran sus resultados en forma correspondiente.

*Nótese que ambas colas poseen diferentes probabilidades; por lo general éste es el caso. La única excepción es la existencia de dos hileras o dos columnas con las mismas sumas, en cuyo caso la probabilidad de dos colas es tan sólo el doble de la probabilidad de una cola. Algunos libros sostienen que el valor de dos colas de P es siempre el doble del valor de una cola. Esta afirmación es incorrecta a menos que las sumas de las hileras o columnas sean iguales.

Cuadro 5-13 Otros patrones de observaciones del cuadro 5-11 con los mismos totales de hileras y columnas

Totales				Totales			
	2	7	9		6	3	9
	9	5	14		5	9	14
Totales	11	12	23	Totales	11	12	23
P = 0.05330				P = 0.12438			
Totales				Totales			
	3	6	9		7	2	9
	8	6	14		4	10	14
Totales	11	12	23	Totales	11	12	23
P = 0.18657				P = 0.02665			
Totales				Totales			
	4	5	9		8	1	9
	7	7	14		3	11	14
Totales	11	12	23	Totales	11	12	23
P = 0.31983				P = 0.00242			
Totales				Totales			
	5	4	9		9	0	9
	6	8	14		2	12	14
Totales	11	12	23	Totales	11	12	23
P = 0.27985				P = 0.00007			

A continuación se resume la manera de realizar la prueba exacta de Fisher.

- Se calcula la probabilidad correspondiente de los datos observados.
- Se identifica la celda en la tabla de contingencia con la menor frecuencia.
- Hay que restar uno al elemento más pequeño de la tabla y luego calcular los elementos para las otras tres celdas de tal modo que permanezcan constantes las sumas de la hilera y la columna.
- Se computa la probabilidad relacionada con los datos de la nueva tabla.

- *Debe repetirse este proceso hasta que el elemento más pequeño sea cero.*
- *Se enumeran las tablas restantes y se repite este proceso para los otros tres elementos.* Debe enumerarse cada patrón de observaciones sólo una vez.*
- *Hay que calcular las probabilidades correspondientes de cada una de estas tablas.*
- *Deben sumarse las probabilidades que son iguales o menores que la probabilidad correspondiente de los datos observados.*

Tal probabilidad corresponde a la probabilidad de *dos colas* de observar un patrón en los datos tan extremo como el observado o superior. Numerosos programas de informática exhiben valores de P para la prueba exacta de Fisher sin indicar con claridad si son valores de una o dos colas. Hay que asegurarse de entender cuál valor se registra antes de utilizarlo en el trabajo; el valor de P de dos colas es casi siempre arbitrario.

MEDIDAS DE RELACIÓN ENTRE DOS VARIABLES NOMINALES[†]

Además de comprobar si existen diferencias de importancia entre dos razones o proporciones, las personas suelen obtener una medida de la fuerza de la relación entre un suceso y diversos tratamientos o situaciones, sobre todo en los *estudios clínicos y epidemiológicos*. En un estudio clínico *prospectivo*, como el estudio sobre la formación de trombos en los individuos que reciben ácido acetilsalicílico o placebo descrito antes en este capítulo (cuadro 5-1), los investigadores asignan a los individuos de manera aleatoria al grupo que recibe tratamiento (ácido acetilsalicílico) o al grupo testigo (placebo) y a continuación los vigilan en busca de trombos. En ese ejemplo, 32% (6 de 19) de los sujetos que recibieron ácido acetilsalicílico desarrollaron trombos y 72% (18 de 25) de los que tomaron el placebo. Estas proporciones son cálculos de la probabilidad de desarrollar un trombo en relación con cada uno de estos tratamientos; los resultados indican que la probabilidad de desarrollar un trombo se redujo más de la mitad con la administración de ácido acetilsalicílico. A conti-

*Es posible evitar muchos de estos cálculos: véase el Apéndice A.

[†]En el caso de un curso de introducción se puede omitir esta sección sin gran pérdida de la continuidad.

nuación se examinan las distintas maneras que existen de cuantificar este efecto, el *riesgo relativo* y el *cociente de posibilidades*.*

Estudios prospectivos y riesgo relativo

Se mide el tamaño de la relación existente entre el tratamiento y el resultado por medio del *riesgo relativo*, RR, que se define como sigue:

$$RR = \frac{\text{Probabilidad de un episodio en el grupo terapéutico}}{\text{Probabilidad de un episodio en el grupo testigo}}$$

Para el estudio del ácido acetilsalicílico:

$$RR = \frac{\hat{p}_{asp}}{\hat{p}_{pla}} = \frac{0.32}{0.72} = 0.44$$

Que el riesgo relativo sea menor que uno indica que el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de desarrollar un trombo. En los estudios clínicos en los que se comparan tratamientos con placebo (o con la terapéutica tradicional cuando no es ético administrar un placebo), un riesgo relativo menor de uno señala que el tratamiento suministra mejores resultados.

En un *estudio epidemiológico* se compara la probabilidad de que ocurra un suceso en los individuos *expuestos* a determinada toxina o factor de riesgo con la de los sujetos que *no están expuestos*. Los cálculos son los mismos efectuados en los estudios clínicos.[†] Un riesgo relativo mayor que uno indica que el contacto con la toxina *incrementa* el riesgo de padecer la enfermedad. Por ejemplo, los no fumadores casados con

*Otra manera de medir esta diferencia es la *reducción del riesgo absoluto*, que es tan sólo la diferencia de la probabilidad de un episodio (en este caso, un trombo), con y sin tratamiento, $0.72 - 0.32 = 0.40$. El tratamiento con ácido acetilsalicílico reduce 0.40 la probabilidad de desarrollar un trombo. Otro método consiste en presentar el *número que se necesita tratar*, esto es, el número de sujetos que debe recibir tratamiento para evitar un episodio. El número que debe tratarse es tan sólo uno dividido entre la reducción del riesgo absoluto, en este caso $1/0.40 = 2.5$. De esta manera es posible evitar un suceso trombótico en cada 2.5 individuos tratados (o, si se prefiere referirse a personas completas, dos episodios por cada cinco sujetos tratados).

[†]En los estudios clínicos y epidemiológicos con frecuencia es necesario realizar ajustes para las llamadas *variables desconcertantes*, que en ocasiones modifican la probabilidad de que se produzca un episodio. Estas variables se pueden explicar por medio de técnicas para variables múltiples con *regresión logística* o el *modelo de Cox para peligros proporcionales*. Para mayores detalles sobre estos temas, véase S. A. Glantz y B. K. Slinker, *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance*, 2a. ed., New York, McGraw-Hill, 2000, cap. 12, "Regression with a Qualitative Dependent Variable."

Cuadro 5-14 Disposición de los datos para calcular el riesgo relativo

Grupo de muestra	Número de personas		
	Enfermos	Sin enfermedad	Total
Con tratamiento (o exposición a un factor de riesgo)	a	b	a + b
Testigo (o sin exposición a un factor de riesgo)	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	

un fumador tienen un riesgo relativo de padecer problemas cardíacos de 1.3,* lo que significa que los no fumadores casados con fumadores tienen 1.3 más probabilidades de morir por un problema cardíaco que los no fumadores casados con no fumadores (y que no están sometidos al tabaquismo secundario en casa).

El cuadro 5-14 muestra la disposición general de un cálculo del riesgo relativo; se trata de una tabla de contingencia 2×2 . La probabilidad de que ocurra un episodio en el grupo terapéutico (también llamado *índice experimental de sucesos*) es de $a/(a + b)$ y la probabilidad de que tenga lugar un episodio en el grupo terapéutico (también denominado *índice testigo de sucesos*) es de $c/(c + d)$. Por lo tanto, la fórmula del riesgo relativo es:

$$RR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Si se utilizan los resultados del estudio sobre ácido acetilsalicílico del cuadro 5-1 se obtendría lo siguiente.

$$RR = \frac{6/(6 + 13)}{13/(18 + 7)} = \frac{0.32}{0.72} = 0.44$$

Esta fórmula es sólo una nueva afirmación de la definición del riesgo relativo ya descrita.

La hipótesis nula más común estipula que las personas desean realizar comprobaciones en relación con los riesgos relativos y que ese ries-

*S. A. Glantz y W. W. Parmley. "Passive Smoking and Heart Disease: Epidemiology, Physiology, and Biochemistry," *Circulation*, **83**:1-12, 1991. S. Glantz y W. Parmley. Passive Smoking and Heart Disease: Mechanisms and Risk, *JAMA*, **273**:1047-1053, 1995.

go relativo es igual a uno (es decir, que el tratamiento o los factores de riesgo no modifican la frecuencia del episodio). Si bien es posible comprobar esta hipótesis por medio del error estándar del riesgo relativo, la mayoría aplica tan sólo una prueba de la χ^2 a la tabla de contingencia utilizada para calcular el riesgo relativo.*

Para calcular un riesgo relativo, los datos se deben obtener como parte de un *estudio prospectivo*, en el cual las personas se asignan de manera aleatoria a un grupo terapéutico o testigo o bien los individuos de un estudio epidemiológico† se vigilan durante cierto tiempo una vez que se exponen (o no) a la toxina o el factor de riesgo de interés. Es necesario conducir el estudio de manera prospectiva para calcular los índices absolutos de sucesos en los sujetos del grupo terapéutico (o expuestos) y el testigo.

Este tipo de estudios prospectivos casi siempre resulta demasiado difícil y costoso, en especial cuando el episodio tarda varios años en ocurrir después del tratamiento o la exposición. Sin embargo, se puede realizar un análisis *retrospectivo* similar que se basa en los llamados *estudios de casos y testigos*.

Estudios de casos y testigos, y cociente de posibilidades

A diferencia de los estudios prospectivos, los estudios de casos y testigos se llevan a cabo una vez que sucede el episodio. En un estudio de casos y testigos se identifica a los individuos que experimentaron el resultado de interés y se cuenta el número que tuvo contacto con el factor de riesgo de interés. Estas personas corresponden a los *casos*. A continuación se identifica a los sujetos que no experimentaron el resultado de interés pero que son similares a los casos en otros puntos importantes y se computa el número de los que tuvieron contacto con el factor de riesgo. Estos sujetos son los *testigos*. (A menudo los investigadores incluyen a varios testigos por caso para incrementar el tamaño de la muestra.) En el cuadro 5-15 figura la disposición de los datos de un estudio de casos y testigos.

Esta información se puede emplear para calcular una estadística similar a la del riesgo relativo, el denominado *cociente de posibilidades*, OR, que se define del siguiente modo:

$$\text{OR} = \frac{\text{Posibilidad de exposición en los } \textit{casos}}{\text{Posibilidad de exposición en los } \textit{testigos}}$$

*Por lo regular, la comprobación directa de la hipótesis sobre los riesgos relativos se lleva a cabo al examinar los intervalos de confianza; véase el capítulo 7.

†Los estudios epidemiológicos prospectivos también se conocen como *estudios de cohorte*.

Cuadro 5-15 Disposición de los datos para calcular el cociente de posibilidades

Grupo de muestra	Número de personas	
	"Casos" enfermos	"Testigos" sin enfermedad
Expuesto a un factor de riesgo (o tratamiento)	a	b
No expuesto a un factor de riesgo (o tratamiento)	c	d
Total	a + c	b + d

El porcentaje de casos (individuos con la enfermedad) expuesto al factor de riesgo es $a/(a + c)$ y el porcentaje de casos no expuesto al factor de riesgo es $c/(a + c)$. (Nótese que cada denominador corresponde al numerador; esta situación no existiría si se utilizaran los datos de casos y testigos para calcular un riesgo relativo.) La posibilidad de exposición en los casos es el cociente de estos dos porcentajes.

$$\text{Posibilidad de exposición en los } \textit{casos} = \frac{a/(a + c)}{c/(a + c)} = \frac{a}{c}$$

Asimismo, la posibilidad de exposición en los testigos es:

$$\text{Posibilidad de exposición en los } \textit{testigos} = \frac{b/(b + d)}{d/(b + d)} = \frac{b}{d}$$

Por último, el cociente de posibilidades es:

$$\text{OR} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

El número de testigos (y también de b y d en el cuadro 5-15) depende de la manera en que el investigador diseña el estudio, de tal modo que no puede utilizar los datos de un estudio de casos y testigos para calcular el riesgo relativo. En el estudio de casos y testigos el investigador decide cuántos sujetos con la enfermedad y sin ella se estudian. Es lo opuesto de lo que sucede en los estudios prospectivos (estudios clínicos y estudios epidemiológicos de cohortes), cuando el investigador decide la cantidad de sujetos con y sin el factor de riesgo incluidos en la investigación. El

cociente de posibilidades se puede aplicar en estudios de casos y testigos y en estudios prospectivos, pero *debe* utilizarse en los primeros.

Si bien el cociente de posibilidades difiere del riesgo relativo, constituye un cálculo razonable del riesgo relativo cuando el número de sujetos con la enfermedad es pequeño en comparación con el número de personas sin la enfermedad.*

Tal y como se observa con el riesgo relativo, la hipótesis nula más común, según la cual las personas desean establecer comprobaciones en relación con los riesgos relativos, establece que el cociente de posibilidades es igual a uno (esto es, que el tratamiento o el factor de riesgo no modifica la frecuencia del suceso). Aunque es posible comprobar esta hipótesis por medio del error estándar del cociente de posibilidades, la mayoría aplica tan sólo una prueba de la χ^2 a la tabla de contingencia empleada para anotar el cociente de posibilidades.†

Tabaquismo pasivo y cáncer de mama

El cáncer mamario es la segunda causa más importante de muerte por cáncer entre las mujeres (después del cáncer pulmonar). El tabaquismo provoca cáncer pulmonar por las sustancias químicas cancerígenas del humo que penetran en el organismo, algunas de las cuales aparecen en la leche materna, lo que indica que llegan hasta la mama. Con el fin de examinar si el contacto secundario con el humo del tabaco incrementa el riesgo de cáncer mamario en las personas que nunca han fumado, Johnson *et al.*†† llevaron a cabo un estudio de casos y testigos mediante los registros de cáncer de Canadá para identificar a las mujeres premenopáusicas con cáncer mamario invasor primario confirmado por medio de histología. Establecieron contacto con las mujeres y las entrevistaron acerca del hábito y su exposición secundaria al humo de tabaco en casa y el trabajo. Obtuvieron un grupo de testigos sin cáncer mamario, equi-

*En este caso, el número de individuos que padecen la enfermedad, a y c , es mucho menor que el número de sujetos sin la enfermedad, b y d , de manera que $a + b \cong b$ y $c + d \cong d$. Como resultado:

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \approx \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc} = OR$$

†La comprobación directa de la hipótesis en relación con los cocientes de posibilidades casi siempre se realiza por medio de intervalos de confianza; véase el capítulo 7.

††K. C. Johnson, J. Hu, Y. Mao y the Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group, "Passive and Active Smoking and Breast Cancer Risk in Canada, 1994–1997," *Cancer Causes Control*, **11**:211–221, 2000.

Cuadro 5-16 Tabaquismo pasivo y cáncer mamario

Grupo de muestra	Número de personas	
	Casos (cáncer mamario)	Testigos
Expuestas al tabaquismo secundario	50	43
No expuestas al tabaquismo secundario	14	35
Total	64	78

parado por grupo de edad, a partir de una lista de mujeres inscritas en un seguro médico provincial. El cuadro 5-16 muestra los datos resultantes.

La fracción de mujeres con cáncer mamario (casos) expuesta al tabaquismo secundario es de $50/(50 + 14) = 0.781$ y la fracción de mujeres con cáncer mamario no expuesta al tabaquismo secundario es de $14/(50 + 14) = 0.218$, así que las posibilidades de que una mujer con cáncer mamario se expusiera al tabaquismo secundario es de $0.781/0.218 = 3.58$. Asimismo, la fracción de testigos expuesta al tabaquismo secundario es de $43/(43 + 35) = 0.551$ y la fracción no expuesta al tabaquismo secundario es de $35/(43 + 35) = 0.449$, de tal modo que la posibilidad de que las mujeres sin cáncer mamario se expusieran al tabaquismo secundario es de $0.551/0.449 = 1.23$. Por último, el cociente de posibilidades de cáncer mamario en relación con el tabaquismo secundario es:

$$\begin{aligned} \text{OR} &= \frac{\text{Probabilidades de exposición secundaria al humo} \\ &\quad \text{del tabaco en mujeres con cáncer de mama}}{\text{Probabilidades de exposición secundaria al humo} \\ &\quad \text{del tabaco entre los testigos}} \\ &= \frac{3.58}{1.23} = 2.91 \end{aligned}$$

Por otro lado, es posible usar la fórmula directa para el cociente de posibilidades y calcular:

$$\text{OR} = \frac{ad}{bc} = \frac{50 \cdot 35}{14 \cdot 43} = 2.91$$

Con base en este estudio, se concluye que la exposición secundaria al humo del tabaco eleva 2.91 veces la probabilidad de padecer cáncer mamario en esta población. El análisis de la χ^2 de los resultados del cuadro 15-6 muestra que esta diferencia es relevante desde el punto de vista estadístico ($P = 0.007$).

Ahora ya se cuenta con las herramientas para analizar los datos que se miden en una escala nominal. Hasta ahora la atención se ha centrado en la manera de demostrar una diferencia y medir el grado de certeza con el que es posible afirmar esta diferencia o efecto con el valor de P . A continuación se analiza el otro lado de la moneda: ¿qué significa si la estadística de una prueba *no* es lo suficientemente grande para rechazar la hipótesis de la ausencia de diferencia?

PROBLEMAS

- 5-1** La toma de una muestra de sangre arterial permite medir el pH sanguíneo, la oxigenación y la eliminación de CO_2 para definir el funcionamiento pulmonar en cuanto a la oxigenación de la sangre. Esta muestra casi siempre se recoge de una arteria de la muñeca, una técnica dolorosa. Shawn Aaron *et al.* (Topical tetracaine prior to arterial puncture: a randomized, placebo-controlled clinical trial, *Respir. Med.* **97**:1195-1199, 2003) compararon la eficacia de un gel anestésico tópico, aplicado sobre la piel donde se practica la punción, con crema de placebo. Estos investigadores observaron algunos efectos adversos (enrojecimiento, edema, prurito o equimosis) en las primeras 24 h después de administrar el gel. Tres de las 36 personas a las que se aplicó el gel y ocho de las 40 con el gel de placebo sufrieron reacciones adversas. ¿Existe alguna prueba que demuestre una diferencia en la frecuencia de los efectos adversos entre el gel anestésico y el gel de placebo?
- 5-2** Muchas veces el suicidio entre los adolescentes se acompaña de problemas con el alcohol. En un estudio retrospectivo en adolescentes finlandeses que se suicidaron, Sami Pirkola *et al.* ("Alcohol-Related Problems Among Adolescent Suicides in Finland", *Alcohol Alcohol.* **34**:320-328, 1999) compararon el contexto y los antecedentes familiares entre las víctimas que tenían problemas con el alcohol y las que carecían de ellos. El consumo de alcohol se definió a través de entrevistas familiares varios meses después del suicidio. Los adolescentes con problemas de alcohol de leves a graves se clasificaron en un solo grupo llamado SDAM (*Subthreshold or Diagnosable Alcohol Misuse*, Alcoholismo subumbral o diagnosticable) y lo compararon con las víctimas que no tenían estos problemas. Más adelante se mencionan algunos de los hallazgos de Pirkola. Utilice estos datos para identificar las características de los suicidios del grupo SDAM. ¿Son lo suficientemente específicos estos factores para tener valor predictivo en determinado adolescente?, ¿por qué o por qué no?

Factor	Grupo SDAM	Grupo distinto
	(n = 44)	del SDAM (n = 62)
Muerte violenta (arma de fuego, ahorcamiento, salto, tránsito)	32	51
Suicidio bajo la influencia del alcohol	36	25
Concentración de alcohol en sangre (BAC, <i>blood alcohol concentration</i>) \geq 150 mg/100 ml	17	3
Suicidio durante el fin de semana	28	26
Divorcio de los padres	20	15
Violencia entre los padres	14	5
Alcoholismo de los padres	17	12
Alcoholismo del padre	15	9
Conducta suicida de los padres	5	3
Crianza institucional	6	2

- 5-3** Los 106 suicidios analizados en el problema 5-2 se seleccionaron a partir de 116 suicidios perpetrados entre abril de 1987 y marzo de 1988. Ocho de los 10 suicidios que no se incluyeron en el estudio se omitieron por falta de entrevistas familiares. Describa los problemas potenciales, si acaso hay alguno, vinculados con estas exclusiones.
- 5-4** La depresión mayor se puede corregir por medio de medicamentos, psicoterapia o una combinación de ambos. M. Keller *et al.* (“A Comparison of Nefazodone, the Cognitive Behavioral-Analysis System of Psychotherapy, and their Combination for the Treatment of Chronic Depression”, *N. Engl. J. Med.*, **342**:1462-1470, 2000) compararon la eficacia de estos métodos en pacientes externos con diagnóstico de depresión mayor crónica. Este padecimiento se diagnosticó por medio de la escala de Hamilton de depresión de 24 elementos, en la cual la calificación más alta equivale a la depresión más grave. Todas las personas iniciaron el estudio con una calificación de al menos 20. Los investigadores asignaron de manera aleatoria a los pacientes que satisficieron los criterios para el estudio a tres grupos: uno recibió medicamento (nefazodona), otro psicoterapia y el último ambos; el protocolo se extendió durante 12 semanas y luego midieron la remisión, que se definió como una calificación en el seguimiento de 8 o menor después de 10 semanas de tratamiento. Las respuestas de las personas estudiadas se ajustaron a alguna de las categorías siguientes.

Tratamiento	Remisión	Sin remisión
Nefazodona	36	131
Psicoterapia	41	132
Nefazodona y psicoterapia	75	104

¿Existe alguna evidencia de que los distintos tratamientos tuvieran diferentes respuestas? En caso afirmativo, ¿cuál funciona mejor?

5-5 Las autoridades de salud pública investigan a menudo el origen de los brotes de las enfermedades. Agnes O’Neil *et al.* (“A Waterborne Epidemic of Acute Infectious Non–bacterial Gastroenteritis in Alberta, Canada”, *Can. J. Public Health*, **76**:199-203, 1985) publicaron sus hallazgos en relación con un brote de gastroenteritis en un pequeño pueblo canadiense. Suponían que el origen de la contaminación era el agua municipal y examinaron el nexo existente entre la cantidad de agua consumida y la frecuencia con la que la gente se enfermaba. ¿Qué sugieren estos datos?

Consumo de agua (vasos por día)	Número de enfermos	Número de sujetos sanos
Menos de 1	39	121
1 a 4	265	258
5 o más	265	146

5-6 La autoría en las publicaciones biomédicas establece responsabilidad y crédito. El *International Committee of Medical Journal Editors* determinó los criterios para la autoría en 1985; en suma, existe una participación activa en la investigación y la elaboración del artículo, además de una posición tal que pueda asumirse la responsabilidad por el contenido científico del artículo.* La falsa autoría debilita la integridad del sistema de autoría. Existen dos formas para falsificar la autoría: la autoría honoraria, cuando alguien (las más de las veces el jefe de un departamento o la persona que obtuvo los fondos para el proyecto), en realidad no participó en la elaboración del artículo y se lo menciona como autor; y el autor fantasma, cuando se omite a otra persona que intervino en buena medida en la elaboración del artículo. Con el fin de investigar la prevalencia de las autorías honoraria y fantasma en los artículos médicos, Annette Fla-

*Los principios completos, que acepta la mayor parte de las revistas médicas, se pueden revisar en *International Committee of Medical Journal Editors*. “Guidelines on authorship”, *BMJ* **291**:722, 1985.

nagin *et al.* (“Prevalence of Articles with Honorary Authors and Ghost Authors in Peer-reviewed Medical Journals”, *JAMA* **280**: 222-224, 1998) enviaron cuestionarios a una muestra aleatoria de autores de artículos publicados en tres grandes revistas médicas de circulación general (*Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, y *New England Journal of Medicine*) y tres revistas de especialidad (*American Journal of Cardiology*, *American Journal of Medicine* y *American Journal of Obstetrics and Gynecology*). A continuación figuran los resultados:

Revista	Número total de artículos	Artículos con autores honorarios	Artículos con autores fantasma
<i>American Journal of Cardiology</i>	137	22	13
<i>American Journal of Medicine</i>	113	26	15
<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>	125	14	13
<i>Annals of Internal Medicine</i>	104	26	16
<i>Journal of the American Medical Association</i>	194	44	14
<i>New England Journal of Medicine</i>	136	24	22

¿Existe alguna diferencia en cuanto al patrón de autorías honoraria y fantasma en las diversas revistas?, ¿hay alguna diferencia en los patrones de las autorías honoraria y fantasma entre las revistas de especialidad y las grandes revistas de circulación general?

5-7 La dioxina es uno de los contaminantes ambientales sintéticos más tóxicos. Una explosión en una planta de herbicidas en Seveso, Italia, en 1976, liberó una gran cantidad de este contaminante al ambiente. Se sabe que el contacto con la dioxina durante el desarrollo es peligroso, así que los investigadores han vigilado la salud de las personas expuestas y sus hijos en Seveso y las áreas circundantes. Peter Mocarelli *et al.* (“Paternal Concentrations of Dioxin and Sex Ratio of Offspring”, *Lancet*, **355**:1858-1863, 2000) midieron la concentración sérica de la dioxina en los padres con exposición potencial y analizaron el número de recién nacidos masculinos y femeninos nacidos después de 1976. Encontraron que cuando ambos padres se expusieron a más de 15 partes por billón (ppb) de dioxina, la proporción de nacimientos de niñas era bastante mayor que en las parejas no expuestas a esa cantidad de dioxina. Mocarelli *et al.*, investigaron

además una posible diferencia en la proporción de recién nacidos de sexo femenino si tan sólo un padre se había expuesto a más de 15 ppb de dioxina y si el sexo del progenitor (padre o madre) había tenido algún nexo. Con base en las cifras que figuran a continuación, ¿existen diferencias en relación con la proporción de niñas nacidas cuando sólo un padre se expuso a más de 15 ppb de dioxina?

Exposición de los padres a la dioxina	Niñas	Niños
Padre expuesto; madre no expuesta	105	81
Padre no expuesto; madre expuesta	100	120

5-8 Fabio Lattanzi *et al.* (“Inhibition of Dipyridamole-induced Ischemia by Antianginal Therapy in Humans: Correlation with Exercise Electrocardiography”, *Circulation*, **83**:1256-1262, 1991) deseaban comparar el potencial de la electrocardiografía (señales eléctricas emitidas por el corazón) y la ecocardiografía (en la que se obtienen fotografía del corazón con ondas sonoras) para identificar un aporte insuficiente de oxígeno (isquemia) en los corazones de las personas con trastornos cardíacos. Antes de tomar el estudio electrocardiográfico (*electrocardiographic test*, EET) pidieron a las personas que se ejercitaran para acelerar su frecuencia cardíaca hasta que apareciera precordialgia o alguna anormalidad en el electrocardiograma que indicara isquemia. Para efectuar la prueba ecocardiográfica (*echocardiographic test*, DET) primero se vigiló el latido cardíaco después de acelerar la frecuencia con el medicamento dipiridamol. Compararon a los sujetos que recibían tratamiento en cuanto a la cardiopatía en diferentes experimentos. Los resultados que registraron fueron los siguientes:

	En tratamiento	
	DET positiva	DET negativa
Prueba EET positiva	38	2
Prueba EET negativa	14	3

	Sin tratamiento	
	DET positiva	DET negativa
Prueba EET positiva	21	6
Prueba EET negativa	16	14

- ¿Se produjo una respuesta distinta entre ambas pruebas en alguno de los grupos de pacientes?
- 5-9 La reducción de la luz de las arterias carótidas, que llevan la sangre a través del cuello hasta la cabeza, disminuye la irrigación del cerebro y lo priva de oxígeno, un trastorno conocido como isquemia cerebral. Con el fin de estudiar si el tratamiento médico o el quirúrgico del problema ofrecían mejores resultados, W. Fields *et al.* (“Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion, V: Progress Report of Prognosis Following Surgery or Non-surgical Treatment for Transient Ischemic Attacks and Cervical Carotid Artery Lesions”, *JAMA*, **211**:1993-2003, 1970, copyright, 1970-1973. American Medical Association) compararon los resultados obtenidos entre los individuos disponibles para el seguimiento sometidos a tratamientos quirúrgico y médico, y encontraron lo siguiente:

Tratamiento	Isquemia recurrente, embolia o muerte (núm. de pacientes)	
	Sí	No
Quirúrgico	43	36
Médico	53	19

¿Existe suficiente evidencia para concluir que un tratamiento es mejor que el otro? David Sackett y Michael Gent (“Controversy in Counting and Attributing Events in Clinical Trials”, *N. Engl. J. Med.*, **301**:1410-1412, 1979, con autorización) advirtieron dos puntos importantes respecto del estudio antes descrito: a) los pacientes “disponibles para el seguimiento” tenían que egresar del hospital vivos y sin embolia; b) esta técnica excluía a los 15 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico (cinco murieron y 10 padecieron embolias durante la operación o poco después), pero sólo a uno bajo terapéutica médica. Si se incluye a estos 16 individuos, el resultado es el siguiente.

Tratamiento	Isquemia recurrente, embolia o muerte (núm. de pacientes)	
	Sí	No
Quirúrgico	58	36
Médico	54	19

¿La inclusión de estos pacientes modificó las conclusiones del estudio? En caso afirmativo, ¿se debe analizar el estudio con exclusión o inclusión de ellos?, ¿por qué?

5-10 La probabilidad de contraer la enfermedad X es de 10%, ya sea que la persona padezca la afección A o el trastorno B. Suponga que es posible diagnosticar las tres enfermedades con precisión y que en la población 1 000 sujetos padecen la enfermedad A y 1 000 el trastorno B. Los individuos con X, A y B tienen diferentes posibilidades de hospitalizarse. De manera específica, 50% de las personas con A, 20% de los sujetos con B y 40% de los individuos con X se hospitalizan. Por lo tanto:

- De las 1 000 personas con A, 10% (100 personas)) también padece X y 50% (50 personas) se hospitaliza por padecer la afección A. De las 50 restantes (que también padecen X), 40% (20 personas) ingresa por sufrir la enfermedad X. Por consiguiente, 70 personas se hospitalizan con A y X.
- De las 900 personas con A, pero sin X, 50% se hospitaliza por la enfermedad A (450 individuos).
- De las 1 000 personas con B, 10% (100 individuos) también padece X; 20% (20 sujetos) se hospitaliza por afección B y de los 80, 40% (32 personas) ingresa por padecer la anomalía X. En consecuencia, 52 sujetos con B y X se hospitalizan.
- De las 900 personas con B, pero sin X, 20% (180 sujetos) ingresa por la enfermedad B.

Un investigador del hospital observa la relación siguiente:

	Con enfermedad X	Sin enfermedad X
Enfermedad A	70	450
Enfermedad B	52	180

¿Existe alguna diferencia de importancia desde el punto de vista estadístico respecto de la probabilidad de que un individuo tenga X en relación con la presencia o ausencia de A o B en la muestra de pacientes que el investigador del hospital examina?, ¿es posible la misma conclusión si el investigador observara a la población completa? En caso negativo, ¿cuál sería la razón? (Este ejemplo se tomó de D. Mainland, “The Risk of Fallacious Conclusions From Autopsy Data on the Incidence of Diseases with Applications to Heart Disease”, *Am. Heart J.*, 45:644-654, 1953.)

5-11 El tabaquismo se acompaña de una mayor frecuencia de varios cánceres. Jian-Min Yuan *et al.* (“Tobacco Use in Relation to Renal Cell Carcinoma”. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7:429-433, 1998) investigaron si el tabaquismo también incrementa el riesgo de cáncer de células renales. Reclutaron a pacientes con cáncer de células renales de *Los Angeles County Cancer Surveillance Program* para que conformaran los casos de un estudio retrospectivo de casos y testigos. Los testigos sin cáncer de células renales se equipararon de acuerdo con el sexo, la edad (con una diferencia de cinco años), la raza y zona de residencia. Después de incluir a un total de 2 314 sujetos para el estudio, Yuan *et al.* visitaron a estos individuos en sus casas y les interrogaron acerca de su tabaquismo, antiguo y actual. ¿Qué efecto tiene el tabaquismo sobre el riesgo de desarrollar cáncer de células renales?

	Número de personas	
	Cáncer de células renales	Sin cáncer
Siempre fumaron cigarrillos	800	713
Nunca fumaron cigarrillos	357	444

5-12 Yuan *et al.*, también obtuvieron información a partir de los individuos que ya no fumaban. ¿Existe alguna evidencia de que dejar de fumar reduzca el riesgo de desarrollar cáncer de células renales en comparación con los fumadores actuales?

	Número de personas	
	Cáncer de células renales	Sin cáncer
Más de 20 años desde la suspensión	169	177
Fumadores actuales	337	262

5-13 Muchas mujeres posmenopáusicas deben decidir si desean iniciar una terapia sustitutiva hormonal o no. Uno de los beneficios de la sustitución hormonal es el menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Sin embargo, la sustitución hormonal también se ha vinculado con un mayor riesgo de padecer cáncer mamario y cáncer endometrial. Francine Grodstein *et al.* (“Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality”, *N. Engl. J. Med.*, **336**:1769-1775, 1997) investigaron la relación entre la tera-

pia de sustitución hormonal y la mortalidad global en un gran grupo de mujeres posmenopáusicas. Las mujeres incluidas en este estudio se seleccionaron a partir de una muestra de enfermeras registradas que participaban en el *Nurses' Health Study*. Este estudio prospectivo ha vigilado la salud de un grupo grande de enfermeras registradas desde 1976, con actualización de la información cada dos años. Las mujeres fueron elegibles para el estudio de Grodstein una vez que llegaron a la menopausia y siempre y cuando no tuvieran antecedentes de trastornos cardiovasculares o cáncer en el cuestionario original de 1976. ¿Existe evidencia de que el riesgo de muerte difiera entre las mujeres sometidas en la actualidad a sustitución hormonal?

	Número de personas	
	Muertas	Vivas
Hormonoterapia sustitutiva actual	574	8 483
Nunca han recibido hormonoterapia sustitutiva	2 051	17 520

5-14 ¿El riesgo de muerte aumenta en las mujeres que recibieron hormonoterapia sustitutiva en comparación con las mujeres que no la han recibido?

	Número de personas	
	Muertas	Vivas
Antecedente de hormonoterapia sustitutiva	1 012	8 621
Ausencia de hormonoterapia sustitutiva	2 051	17 520

¿Qué representa en realidad “no significativo”?

Hasta ahora se han utilizado los métodos estadísticos para alcanzar conclusiones tras evaluar la consistencia de las observaciones con la hipótesis nula, según la cual el tratamiento no ejerce efectos. Cuando es poco probable que los datos ocurran si esta hipótesis nula es verdadera, se rechaza y se infiere que la terapéutica produjo un efecto. Para cuantificar la diferencia entre las observaciones reales y las esperadas, si la hipótesis nula de la falta de efecto fuera cierta, se aplica la estadística de una prueba (F , t , q , q' , z o χ^2). Se concluye entonces que el tratamiento genera un efecto cuando el valor de esta estadística es mayor que 95% de los valores que se obtendrían si la terapia no indujera efecto alguno. En tal caso, los investigadores médicos informan a menudo que el efecto es *significativo desde el punto de vista estadístico*. Por otro lado, cuando la estadística no es suficiente para rechazar la hipótesis del efecto terapéutico nulo, los investigadores refieren que *no hubo diferencia significativa desde el punto de vista estadístico* y en seguida registran sus resultados como si comprobaran que la terapéutica no produjera ningún efecto. *En realidad, tan sólo fueron incapaces de demostrar que generara cier-*

to efecto. La diferencia entre demostrar con seguridad que un tratamiento no produce cierto efecto y sólo fallar en la demostración de ese efecto es muy sutil pero importante, en especial ante el número tan pequeño de sujetos reunidos en la mayor parte de los estudios clínicos.*

Como ya se mencionó al describir la prueba de la *t*, la capacidad para identificar un efecto terapéutico con determinado grado de confianza depende de la magnitud del efecto mismo, la variabilidad dentro de la población y el tamaño de las muestras utilizadas en el estudio. Del mismo modo que una muestra de mayor tamaño eleva la probabilidad de identificar determinado efecto, las muestras más pequeñas la reducen. En términos prácticos, este hecho significa que los estudios sobre terapias que incluyen a unos cuantos individuos y no rechazan la hipótesis nula del efecto terapéutico nulo obtienen este resultado puesto que los métodos estadísticos carecen de la *potencia* necesaria para detectar el efecto a causa de una muestra demasiado pequeña, aunque el tratamiento ejerza algún efecto. En cambio, tomar en cuenta la potencia de una prueba permite calcular el tamaño de la muestra necesario para identificar el efecto terapéutico de una magnitud específica sospechada.

UN DIURÉTICO EFECTIVO

A continuación se prescinde de todo lo anterior y se asume que el tratamiento *sí* ocasiona un efecto.

La figura 6-1 muestra la misma población de individuos estudiada en la figura 4-4, con la excepción de que esta vez el fármaco suministrado para aumentar la producción diaria de orina sí ejerce su efecto. El medicamento incrementa la producción promedio de orina en los miembros de esta población de 1 200 a 1 400 ml/día. La figura 6-1A ilustra la distribución de la producción diaria de orina entre los 200 miembros de la población del grupo testigo (placebo) y la figura 6-1B representa la misma distribución pero en el grupo que recibe el diurético.

Con mayor exactitud, la población de pacientes que ingiere el placebo consta de una población de distribución normal con una media μ_{pla} = 1 200 ml/día y la población de personas que consume el fármaco se integra con una población de distribución normal con una media de μ_{med}

*Este problema es en particular frecuente en los pequeños estudios clínicos en los que no hay “fracasos” en el grupo terapéutico. Dicha situación da lugar muchas veces a aseveraciones optimistas de eficacia terapéutica. Véase J. A. Hanley y A. Lippman-Hand, “If Nothing Goes Wrong, Is Everything All Right? Interpreting Zero Numerators”, *JAMA* 249:1743-1745, 1983.

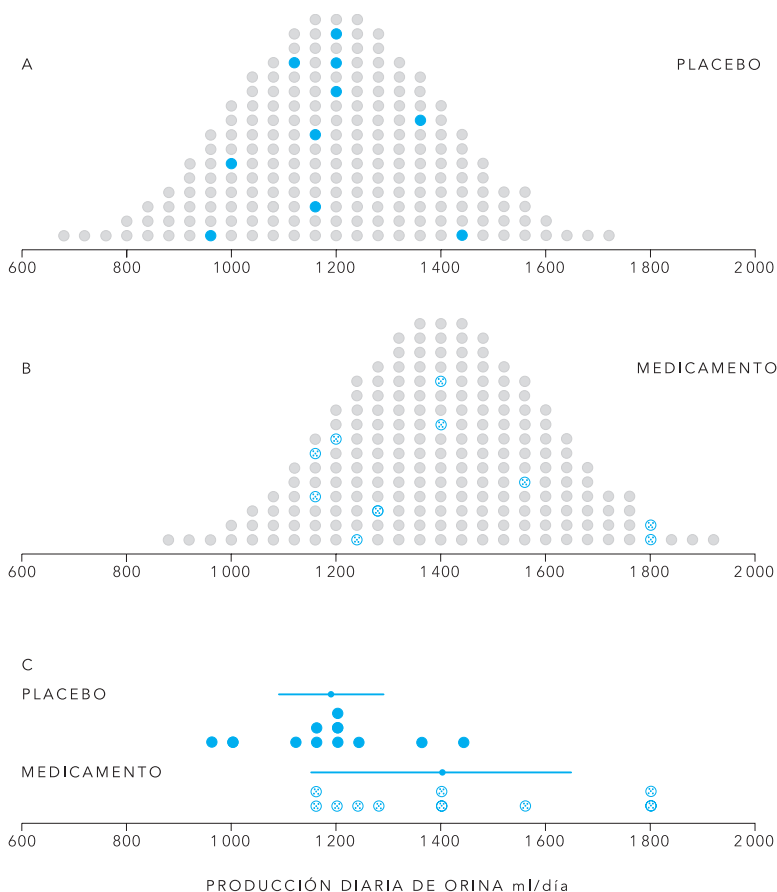


Figura 6-1 Producción diaria de orina en una población de 200 individuos mientras reciben placebo y un diurético efectivo que incrementa la producción urinaria 200 ml/día en promedio. Los paneles **A** y **B** muestran a los sujetos seleccionados al azar para el estudio. El panel **C** recoge los resultados como los vería el investigador. $t = 2.447$ para estas observaciones. Puesto que el valor crítico de t para $P < 0.05$ con $2(10 - 1) = 18$ grados de libertad es de 2.101, el investigador tal vez informaría que el diurético fue efectivo.

= 1 400 ml/día. Ambas poblaciones tienen la misma desviación estándar $\sigma = 200$ ml/día.

Desde luego, el investigador no puede observar a todos los miembros de la población, de manera que selecciona al azar a dos grupos de 10 sujetos: administra diurético a un grupo y placebo al otro para cuantificar su producción diaria de orina. La figura 6-1C muestra lo que el investigador observaría. Los sujetos que reciben el placebo producen un promedio de 1 180 ml/día, y los que ingieren el medicamento un promedio de 1 400 ml/día. Las desviaciones estándar de estas dos muestras son de 144 y 245 ml/día, respectivamente. El cálculo acumulado de la varianza de la población es:

$$s^2 = 1/2 (s_{\text{med}}^2 + s_{\text{pla}}^2) = 1/2 (245^2 + 144^2) = 40\,381 = 201^2$$

El valor de t para estas observaciones es:

$$t = \frac{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}}{\sqrt{(s^2/n_{\text{med}}) + (s^2/n_{\text{pla}})}} = \frac{1\,400 - 1\,180}{\sqrt{(201^2/10) + (201^2/10)}} = 2.447$$

que es mayor de 2.101, lo que corresponde al valor que define al 5% más extremo de valores posibles para la estadística de la t cuando ambas muestras proceden de la misma población. (Los grados de libertad son $\nu = n_{\text{med}} + n_{\text{pla}} - 2 = 10 + 10 - 2 = 18$.) El investigador concluiría que las observaciones no concuerdan con la suposición de que ambas muestras provienen de la misma población e informaría que el medicamento incrementó la producción de orina. Y tendría razón.

Por supuesto, las dos muestras aleatorias de personas seleccionadas para el experimento no tienen nada de especial. La figura 6-2 muestra a otros dos grupos de sujetos seleccionados al azar para probar el fármaco y los resultados como los vería el investigador. En este caso, la producción promedio de orina es de 1 216 ml/día entre los sujetos que recibieron el placebo y de 1 368 ml/día en las personas que consumieron el fármaco. Las desviaciones estándar de la producción de orina en ambas muestras son 97 y 263 ml/día, respectivamente, de manera que el cálculo acumulado de la varianza es $1/2 (97^2 + 263^2) = 198^2$. El valor de t para estas observaciones es el siguiente:

$$t = \frac{1\,368 - 1\,216}{\sqrt{(198^2/10) + (198^2/10)}} = 1.71$$

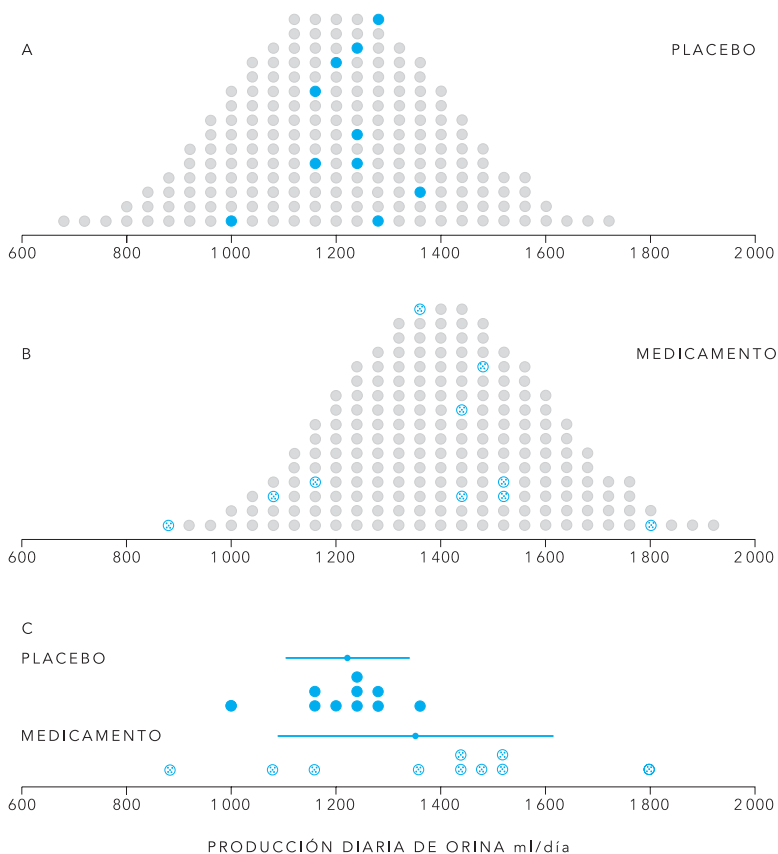


Figura 6-2 Las muestras aleatorias que aparecen en la figura 6-1 no tienen nada de especial. Esta ilustración señala otra muestra aleatoria de dos grupos de 10 personas seleccionadas al azar para probar el diurético y los resultados como los vería el investigador. El valor de t para estas observaciones es de sólo 1.71, insuficiente para rechazar la hipótesis del efecto ausente con una $P < 0.05$, esto es, $\alpha = 0.05$. Si el investigador informara que el medicamento no produjo efecto alguno estaría equivocado.

menor que 2.101. Si el investigador seleccionara a estos dos grupos para la prueba, obtendría un valor de t suficiente para rechazar la hipótesis que afirma que el medicamento no tuvo efecto alguno y quizá anotaría “sin diferencia significativa”. Si el investigador concluyera que el fármaco no tuvo efecto, se equivocaría.

Observe que éste es un error distinto al que se describe en los capítulos 3 a 5. En esos capítulos interesaba *rechazar* la hipótesis de la falta de efecto cuando era verdadera. Ahora el interés se centra en *no rechazarla cuando no es verdadera*.

¿Qué posibilidades existen de incurrir en este segundo error?

Así como es posible repetir este experimento más de 10^{27} veces cuando el fármaco no tiene efecto para obtener la distribución de los valores posibles de t (compárese la descripción de la fig. 4-5), también se puede hacer lo mismo cuando el fármaco ejerce determinado efecto. En la figura 6-3 se recogen los resultados de 200 experimentos de este tipo; 111 de los valores resultantes de t se hallan en 2.101 o por arriba, que es el valor empleado para definir una t “grande”. Dicho de otra forma, si se desea mantener el valor de P a nivel de 5% o por debajo, existe la probabilidad de $111/200 = 56\%$ de concluir que el diurético incrementa el gasto urinario cuando en realidad éste aumenta sólo 200 ml/día. Se dice

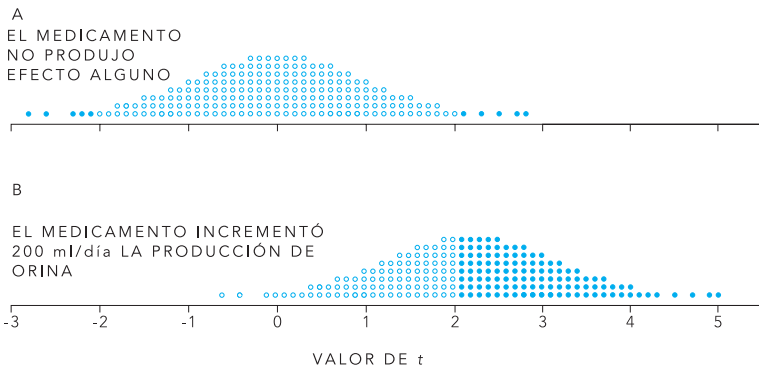


Figura 6-3 **A**, distribución de los valores de la prueba de la t calculados a partir de 200 experimentos que consistieron en extraer dos muestras de 10 sujetos a partir de una sola población; ésta es la distribución que se esperaría encontrar si el diurético no produjera efecto alguno sobre la producción de orina, que se centra en cero. (Compárese con la fig. 4-5A.) **B**, distribución de los valores de t a partir de 200 experimentos en los que el medicamento incrementó 200 ml/día la producción de orina en promedio. $t = 2.1$ define al 5% más extremo de los valores posibles de t cuando el fármaco carece de efectos; 111 de los 200 valores de t que se esperaría observar a partir de los datos se hallan por arriba de este punto cuando el medicamento incrementa la producción de orina 200 ml/día. Por lo tanto, la probabilidad de concluir que el fármaco incrementa en realidad la producción urinaria es de 56%.

que la *potencia* de la prueba es de 0.56. La *potencia mide la probabilidad de detectar una diferencia real de un tamaño específico*.

Por el contrario, si la atención se concentra en los 89 de los 200 experimentos que generaron valores de t por debajo de 2.101 no se podría rechazar la hipótesis que sostiene que el tratamiento no produjo efecto alguno y se incurriría en una equivocación. En consecuencia, la probabilidad de aceptar aún la hipótesis de la ausencia de efecto, cuando en realidad el medicamento incrementó 200 ml/día en promedio la producción de orina, es de $89/200 = 44\% = 0.44$.

DOS TIPOS DE ERRORES

Ahora ya se conocen dos maneras en que el proceso de aleatorización puede inducir conclusiones erróneas. Estos dos tipos de errores son análogos a los resultados falsos positivos y falsos negativos que se obtienen con las pruebas diagnósticas. Antes de este capítulo tenía interés controlar la probabilidad de cometer un error falso positivo, esto es, concluir que un tratamiento ejerce efectos cuando en verdad sucede lo contrario. De acuerdo con la tradición, se ha intentado mantener la probabilidad de incurrir en este tipo de error por debajo de 5%; desde luego, se podría seleccionar de manera arbitraria cualquier valor límite para aseverar que la estadística de la prueba es “grande”. Los estadísticos expresan el máximo riesgo aceptable de este error con la letra griega alfa (α). Si se rechaza la hipótesis de la falta de efecto cuando $P < 0.05$, $\alpha = 0.05$, o 5%. Si se obtienen los datos que llevaron a rechazar la hipótesis nula de la ausencia de efecto cuando en realidad es verdadera, los estadísticos afirman que se ha cometido un *error de tipo I*. Esta lógica es relativamente sencilla, ya que se ha explicado en qué medida se cree que el tratamiento repercute en la variable de interés, es decir, nada en absoluto.

Y el otro lado de la moneda, esto es, ¿qué probabilidad hay de inferir una conclusión falsanegativa sin informar un efecto cuando éste existe? Los estadísticos representan la probabilidad de aceptar de modo equivocado la hipótesis de la falta de efecto con la letra griega beta (β). La probabilidad de identificar una diferencia positiva verdadera, es decir, una diferencia estadística significativa cuando el tratamiento en verdad genera determinado efecto, es de $1 - \beta$. La *potencia* de la prueba antes descrita es igual a $1 - \beta$. Por ejemplo, si una prueba tiene una potencia de 0.56, la probabilidad de informar un efecto real y relevante desde el punto de vista estadístico es de 56%. En el cuadro 6-1 se resumen estas definiciones.

Cuadro 6-1 Tipos de conclusiones equívocas en la comprobación de hipótesis estadísticas

Conclusión inferida de las observaciones	Situación real	
	El tratamiento produjo un efecto	El tratamiento no produjo efecto alguno
El tratamiento produjo un efecto	Positiva verdadera Conclusión correcta $1 - \beta$	Falsa positiva Error α de tipo I
El tratamiento no produjo un efecto	Falsa negativa Error β de tipo II	Negativa verdadera Conclusión correcta $1 - \alpha$

¿QUÉ DETERMINA LA POTENCIA DE UNA PRUEBA?

Hasta ahora se han descrito métodos para estimar y controlar el error de tipo I o α ; esta vez el interés se centra en mantener los errores de tipo II, o β , en el mínimo posible. En otras palabras, se desea que la potencia sea la mayor. En teoría, este problema no dista mucho del ya resuelto, con una excepción de importancia. Puesto que la terapéutica produce un efecto, *la dimensión de este efecto repercute sobre la facilidad para identificarlo*. Los efectos grandes son más fáciles de identificar que los pequeños. Para estimar la potencia de una prueba, debe especificarse el efecto mínimo que vale la pena identificar.

Al igual que los resultados falsopositivos y falsonegativos en las pruebas diagnósticas, los errores de tipos I y II se entrecruzan. A medida que se requiere evidencia más poderosa antes de informar que un tratamiento ejerce cierto efecto, esto es, tras reducir la dimensión de α , también aumenta la probabilidad de omitir un efecto verdadero, es decir, al incrementar la dimensión de β o disminuir la potencia. La única forma de reducir de modo simultáneo α y β consiste en agrandar el tamaño de la muestra, ya que con una muestra más grande es posible confiar más en la decisión, cualquiera que ésta sea.

Dicho de otra forma, la potencia de cierta prueba estadística depende de tres factores que actúan de manera recíproca:

- *El riesgo de error que se tolerará al rechazar la hipótesis de la ausencia de efecto.*
- *La dimensión de la diferencia que se desea identificar en relación con la variabilidad en las poblaciones.*
- *El tamaño de la muestra.*

Con el fin de simplificar las cosas se examina a continuación cada factor por separado.

Dimensión del error α de tipo I

La figura 6-3 muestra la naturaleza complementaria de la dimensión máxima del error α de tipo I y la potencia de la prueba. El riesgo aceptable de rechazar de forma errónea la hipótesis de la falta de efecto, α , define el valor crítico de la estadística de la prueba por arriba del cual se informa que el tratamiento indujo un efecto determinado, $P < \alpha$. (Por lo general se considera que $\alpha = 0.05$.) Este valor crítico se define a partir de la distribución de la estadística de la prueba para todos los experimentos posibles con una muestra de tamaño específico, *dado que el tratamiento no tuvo efecto*. La potencia es la proporción de los valores posibles de la estadística de la prueba que se halla por arriba del valor límite, *toda vez que la terapéutica produjo un efecto particular* (en este caso un incremento de 200 ml/día en la producción de orina). Al cambiar α , o el valor de P necesario para rechazar la hipótesis de la falta de diferencia, este punto límite se desplaza, lo que modifica la potencia de la prueba.

La figura 6-4 ilustra mejor lo anterior. La figura 6-4A reproduce en esencia la figura 6-3, con la excepción de que ilustra la distribución de los valores de t para los 10^{27} experimentos posibles de los dos grupos de 10 personas como una distribución continua. La parte superior, copiada de la figura 4-5D, revela la distribución de los valores posibles de t (con $\nu = 10 + 10 - 2 = 18$ grados de libertad) que ocurriría si el fármaco no alterara la producción de orina. Supóngase que se necesita una $P < 0.05$ antes de aseverar que existen pocas posibilidades de que las observaciones surgieran de una muestra aleatoria en lugar del efecto de un fármaco. Según la tabla de valores críticos de la distribución de t (véase el cuadro 4-1), para $\nu = 18$ grados de libertad, 2.101 es el valor crítico (de dos colas) que define el 5% más extremo de valores posibles de la prueba de la t si fuera verdadera la hipótesis nula sobre el efecto inexistente del diurético sobre la producción de orina. En otras palabras, cuando $\alpha = 0.05$, en cuyo caso -2.101 y $+2.101$ delimitan el 5% más extremo de los valores posibles de t , se esperaría observar si el diurético no modificó la producción de orina.

No obstante, se sabe que el fármaco incrementó en verdad la producción promedio de orina $\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} = 200$ ml/día. Por consiguiente, la distribución real de los valores posibles de t según el experimento no proviene de la distribución superior de la figura 6-4 (en la que se presupone que la hipótesis nula que afirma que $\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} = 0$ es verdadera y, por lo tanto, se centra en cero).

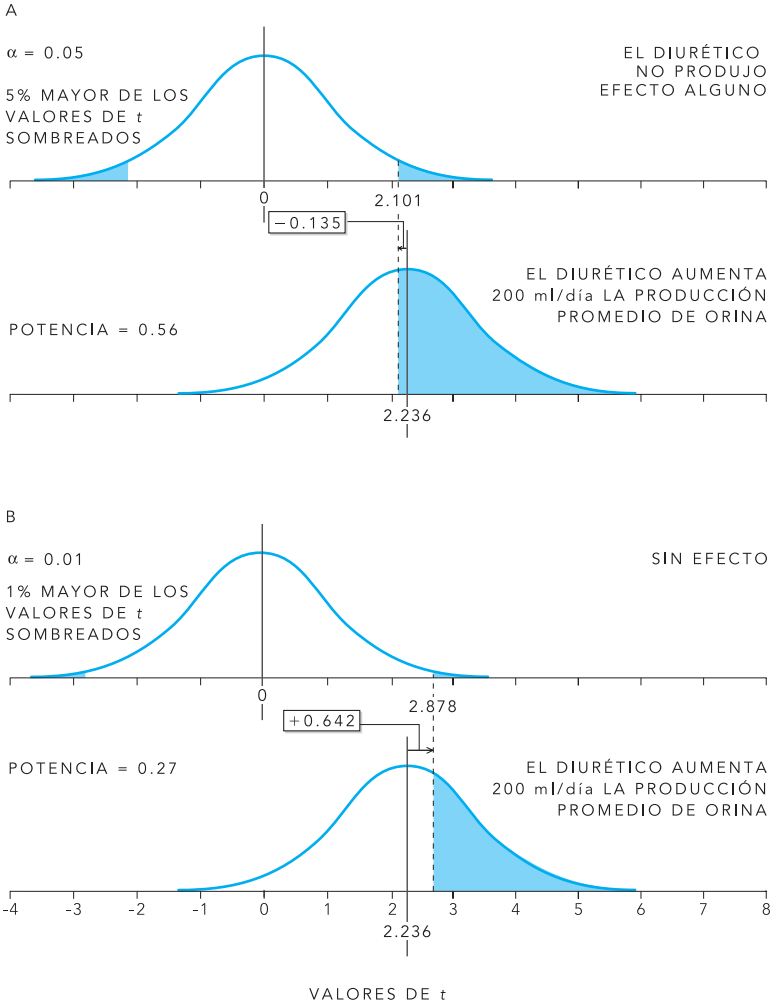


Figura 6-4 **A**, el panel superior muestra la distribución de la estadística de la t que ocurriría si fuera cierta la hipótesis nula y el diurético no modificara la producción de orina. La distribución se centra en cero (puesto que el diurético no genera ningún efecto sobre la producción de orina) y, según el cuadro 4-1, $t = +2.101$ (y -2.101) define al 5% más extremo (dos colas) de los valores de la prueba de la t que ocurriría al azar si el medicamento no tuviera efecto alguno. El segundo panel ilustra la distribución real de la prueba de la t que se observa cuando el diurético incrementa 200 ml/día la producción diaria de orina; la distribución de los valores de t se desvía hacia la derecha, de manera que ahora la distribución se centra en 2.236. El valor crítico de 2.101 es -0.135 por debajo de 2.236, que es el centro de esta

Para definir si la distribución real de valores de la prueba de la t está centrada, hay que recordar, a partir del capítulo 4, que la estadística de la t , para comparar dos medias, es la siguiente:

$$t = \frac{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}}{\sqrt{(s^2/n_{\text{med}}) + (s^2/n_{\text{pla}})}}$$

$\bar{X}_{\text{med}} + \bar{X}_{\text{pla}}$ computado a partir de las observaciones es un cálculo de la diferencia real de producción promedio de orina entre las poblaciones de sujetos que reciben el fármaco y el placebo, $\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} = 200$ ml/día. La desviación estándar observada, s , es un cómputo de la desviación estándar de las poblaciones subyacentes, σ , que según la figura 6-1 es de 200 ml/día. Por lo tanto, se esperaría que la distribución verdadera de la prueba de la t se centrara en:

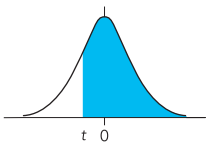
$$t = \frac{\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}}}{\sqrt{(\sigma^2/n_{\text{med}}) + (\sigma^2/n_{\text{pla}})}}$$

n_{med} y n_{pla} son de 10, de tal modo que la distribución real de la prueba de la t se centra en:

$$t' = \frac{200}{\sqrt{(200^2/10) + (200^2/10)}} = 2.236$$

La distribución inferior de la figura 6-4A muestra esta distribución real de los posibles valores de t para el experimento: la distribución de t se desplaza hacia la derecha para centrarse en 2.236 (en lugar de cero, como sucedía con la hipótesis nula). Cincuenta y seis por ciento de estos valores posibles de t , esto es, 56% del área bajo la curva, se halla por

distribución inclinada. Según el cuadro 6-2, 0.56 de los valores posibles de t se hallan en la cola por arriba de -0.135 , de modo que se concluye que la potencia necesaria para que una prueba de la t detecte un incremento de 200 ml/día en la producción de orina es de 56%. (La potencia también incluye la porción de la distribución de t que se encuentra en la cola inferior bajo -2.101 ; empero, puesto que esta área es tan pequeña, se ignora.) **B**, si se requiere más evidencia para rechazar la hipótesis nula de la diferencia ausente al reducirla hasta 0.01, el valor crítico de t que debe superarse para rechazar la hipótesis nula aumenta hasta 2.878 (y -2.878). Dado que el efecto del diurético no se modifica, la distribución real de t permanece centrada en 2.236; el valor crítico de 2.878 se halla 0.642 por arriba de 2.236, que es el centro de la distribución real de t . Según el cuadro 6-2, 0.27 de los posibles valores de t se encuentra en la cola por arriba de 0.642, de tal forma que la potencia de la prueba desciende hasta 27%.



Cuadro 6-2 Valores críticos de *t* (una cola)

Probabilidad de obtener un valor mayor (cola superior)										
	0.995	0.99	0.98	0.975	0.95	0.90	0.85	0.80	0.70	0.60
Probabilidad de obtener un valor menor (cola inferior)										
<i>ν</i>	0.005	0.01	0.02	0.025	0.05	0.10	0.15	0.20	0.30	0.40
2	-9.925	-6.965	-4.849	-4.303	-2.920	-1.886	-1.386	-1.061	-0.617	-0.289
4	-4.604	-3.747	-2.999	-2.776	-2.132	-1.533	-1.190	-0.941	-0.569	-0.271
6	-3.707	-3.143	-2.612	-2.447	-1.943	-1.440	-1.134	-0.906	-0.553	-0.265
8	-3.355	-2.896	-2.449	-2.306	-1.860	-1.397	-1.108	-0.889	-0.546	-0.262
10	-3.169	-2.764	-2.359	-2.228	-1.812	-1.372	-1.093	-0.879	-0.542	-0.260
12	-3.055	-2.681	-2.303	-2.179	-1.782	-1.356	-1.083	-0.873	-0.539	-0.259
14	-2.977	-2.624	-2.264	-2.145	-1.761	-1.345	-1.076	-0.868	-0.537	-0.258
16	-2.921	-2.583	-2.235	-2.120	-1.746	-1.337	-1.071	-0.865	-0.535	-0.258
18	-2.878	-2.552	-2.214	-2.101	-1.734	-1.330	-1.067	-0.862	-0.534	-0.257
20	-2.845	-2.528	-2.197	-2.086	-1.725	-1.325	-1.064	-0.860	-0.533	-0.257
25	-2.787	-2.485	-2.167	-2.060	-1.708	-1.316	-1.058	-0.856	-0.531	-0.256
30	-2.750	-2.457	-2.147	-2.042	-1.697	-1.310	-1.055	-0.854	-0.530	-0.256
35	-2.724	-2.438	-2.133	-2.030	-1.690	-1.306	-1.052	-0.852	-0.529	-0.255
40	-2.704	-2.423	-2.123	-2.021	-1.684	-1.303	-1.050	-0.851	-0.529	-0.255
60	-2.660	-2.390	-2.099	-2.000	-1.671	-1.296	-1.045	-0.848	-0.527	-0.254
120	-2.617	-2.358	-2.076	-1.980	-1.658	-1.289	-1.041	-0.845	-0.526	-0.254
∞	-2.576	-2.326	-2.054	-1.960	-1.645	-1.282	-1.036	-0.842	-0.524	-0.253
normal	-2.576	-2.326	-2.054	-1.960	-1.645	-1.282	-1.036	-0.842	-0.524	-0.253

arriba del punto límite de 2.101, de manera que se afirma que la potencia de la prueba es de 0.56.

En otras palabras, si el fármaco incrementa 200 ml/día la producción promedio de orina en esta población, y se realiza un experimento con dos muestras de 10 personas para probar el medicamento, la probabilidad de concluir que el fármaco es efectivo es de 55% ($P < 0.05$). Para comprender cómo se obtiene este cálculo de la potencia debe consultarse otra tabla de valores críticos de la distribución de *t*, una que proporcione la probabilidad de una cola de encontrarse en la cola superior de la distribución como función del valor de *t* (cuadro 6-2). La información de este cuadro es en esencia la misma que la del cuadro 4-1, con la diferencia de que muestra valores críticos sólo para una cola, de

Probabilidad de obtener un valor mayor (cola superior)										
0.50	0.40	0.30	0.20	0.15	0.10	0.05	0.025	0.02	0.01	0.005
Probabilidad de obtener un valor menor (cola inferior)										
0.50	0.60	0.70	0.80	0.85	0.90	0.95	0.975	0.98	0.99	0.995
0	0.289	0.617	1.061	1.386	1.886	2.920	4.303	4.849	6.965	9.925
0	0.271	0.569	0.941	1.190	1.533	2.132	2.776	2.999	3.747	4.604
0	0.265	0.553	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	2.612	3.143	3.707
0	0.262	0.546	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.449	2.896	3.355
0	0.260	0.542	0.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.359	2.764	3.169
0	0.259	0.539	0.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.303	2.681	3.055
0	0.258	0.537	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.264	2.624	2.977
0	0.258	0.535	0.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.235	2.583	2.921
0	0.257	0.534	0.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.214	2.552	2.878
0	0.257	0.533	0.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.197	2.528	2.845
0	0.256	0.531	0.856	1.058	1.316	1.708	2.060	2.167	2.485	2.787
0	0.256	0.530	0.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.147	2.457	2.750
0	0.255	0.529	0.852	1.052	1.306	1.690	2.030	2.133	2.438	2.724
0	0.255	0.529	0.851	1.050	1.303	1.684	2.021	2.123	2.423	2.704
0	0.254	0.527	0.848	1.045	1.296	1.671	2.000	2.099	2.390	2.660
0	0.254	0.526	0.845	1.041	1.289	1.658	1.980	2.076	2.358	2.617
0	0.253	0.524	0.842	1.036	1.282	1.645	1.960	2.054	2.326	2.576
0	0.253	0.524	0.842	1.036	1.282	1.645	1.960	2.054	2.326	2.576

tal modo que los valores de P ligados a cada valor de t en esta tabla son la mitad de los valores del cuadro 4-2. Por ejemplo, el valor crítico de $t = +2.101$, el valor crítico de dos colas ligado a $P = 0.05$ para $\nu = 18$ grados de libertad en el cuadro 4-2, corresponde a una probabilidad de una cola (superior) de 0.025 en el cuadro 6-2. Esta situación surge gracias a que en una prueba de dos colas sobre la hipótesis nula de la *falta de diferencia*, la mitad del riesgo de inferir una conclusión falsapositiva yace en la cola superior de la distribución de los posibles valores de t y la otra mitad en el extremo inferior de la distribución, por debajo de -2.101 en este caso. Nótese, en el cuadro 6-2, que la probabilidad de encontrarse en la cola inferior de la distribución de valores posibles de t (con $\nu = 18$) a nivel de -2.101 o por debajo es de 0.025. La probabilidad de 0.025 de

hallarse a nivel de -2.101 o por abajo y la probabilidad de 0.025 de encontrarse a nivel de $+2.101$ o por arriba se suman a la probabilidad de dos colas de 0.05 que se muestra en el cuadro 4-1.

Como ya se mencionó, la distribución real de valores de la prueba de la t , si la producción de orina aumentara en realidad 200 ml/día con el diurético, se centra en 2.236, en lugar de cero, tal y como sucedería si la hipótesis nula fuera verdadera. El valor crítico de 2.101 que orilló a rechazar la hipótesis nula (a partir de la distribución superior en la figura 6-4A) se encuentra $2.101 - 2.236 = -0.135$ por debajo del centro de la distribución real de la prueba de la t . Es posible utilizar el cuadro 6-2 para definir la probabilidad de hallarse en la cola superior de esta distribución de t^* (con $\nu = 18$ grados de libertad), que es de 0.56 (entre 0.60, que corresponde a -0.257 , y 0.50, que corresponde a 0.000), con lo que se obtiene una potencia de 56%.

Por el contrario, se puede afirmar que β , la probabilidad de cometer un error falsonegativo, o de tipo II, y aceptar la hipótesis nula de la ausencia de efecto cuando no es verdadera, es de $1 - 0.56 = 0.44 = 44\%$. También es posible emplear el cuadro 6-2 para reconocer que la probabilidad de encontrarse en la cola inferior de la distribución de t (en -0.135 o por debajo) es de 0.44.

Ahora obsérvese la figura 6-4B. Ambas distribuciones de los valores de t son idénticas a las de la figura 6-4A. (Después de todo, el efecto verdadero del fármaco es el mismo.) Sin embargo, esta vez se insistirá en contar con una evidencia más firme antes de concluir que el fármaco incrementó la producción de orina. Se exige que la estadística de la prueba caiga en el 1% más extremo de los valores posibles antes de inferir que los resultados no concuerdan con la hipótesis nula sobre la falta de efecto del fármaco. Por consiguiente, $\alpha = 0.01$ y t debe ser inferior a -2.878 o mayor que $+2.878$ para que se halle dentro del 1% más extremo de los valores. La parte superior del panel B ilustra este punto límite. La distribución real de la estadística de t todavía se centra en 2.236, de tal forma que el valor crítico de 2.878 se encuentra por arriba del centro de esta distribución $2.878 - 2.236 = 0.642$. Al observar el cuadro 6-2 se advierte que sólo 0.27 o 27% de la distribución real de t se halla arriba de 2.878 en la figura 6-4B, así que la potencia de la prueba ha descendido hasta 0.27. Dicho de otra forma, es menos que equitativa

*En términos técnicos también se debe considerar la porción de la distribución real de t en la cola inferior de la figura 6-4A por debajo de -2.101 , pero esta porción es tan pequeña que se ha decidido ignorarla.

la probabilidad de concluir que el fármaco es efectivo, incluso si en realidad lo es.

Al exigir una evidencia más firme sobre la presencia de un efecto terapéutico antes de informarlo se ha reducido la posibilidad de concluir de modo equívoco que se produjo un efecto (error de tipo I), pero se ha elevado la probabilidad de omitir la detección de una diferencia cuando en realidad ésta existe (error de tipo II) al reducir la potencia de la prueba. Este intercambio siempre existe.

Dimensión del efecto terapéutico

Se ha demostrado que la potencia de una prueba disminuye a medida que se reduce el riesgo aceptable de cometer un error de tipo I, o α . Esta descripción se basó en el hecho de que el fármaco incrementa la producción de orina promedio 200 ml/día, de 1 200 a 1 400 ml/día. Si dicho cambio fuera distinto, la distribución real de los valores de t en relación con el experimento también variaría. En otras palabras, la potencia de la prueba depende de la dimensión de la diferencia reconocida.

Pueden considerarse tres ejemplos. La figura 6-5A ilustra la distribución de t (la distribución de posibles valores de la estadística de la t) para una muestra de 10 si el diurético no produjera efectos y ambos grupos terapéuticos se pudieran considerar dos ejemplos aleatorios obtenidos a partir de la misma población. El 5% más extremo de los valores se ha sombreado, al igual que en la figura 6-4. La figura 6-5B señala la distribución de los valores de t que se esperaría encontrar si el fármaco incrementara la producción de orina un promedio de 200 ml/día más que el placebo; 56% de los valores posibles se halla más allá de -2.101 o $+2.101$, de manera que la potencia de la prueba es de 0.56. (Hasta ahora sólo se han recapitulado los resultados de la figura 6-4.) A continuación supóngase que el medicamento aumenta la producción urinaria sólo 100 ml/día. En este caso, como lo muestra la figura 6-5C, la distribución real de la prueba de la t ya no se centra en cero, sino en:

$$t' = \frac{100}{\sqrt{(200^2/10) + (200^2/10)}} = 1.118$$

Por consiguiente, se debe calcular la fracción de los posibles valores reales de la distribución de t que se encuentran por arriba de $2.101 - 1.118 = 0.983$. El tamaño de la muestra es igual que el anterior ($n = 10$ en cada grupo), de tal modo que todavía existen $\nu = 10 + 10 - 2 = 18$ grados de libertad. En el cuadro 6-2 se observa que 0.17 de los valores posibles

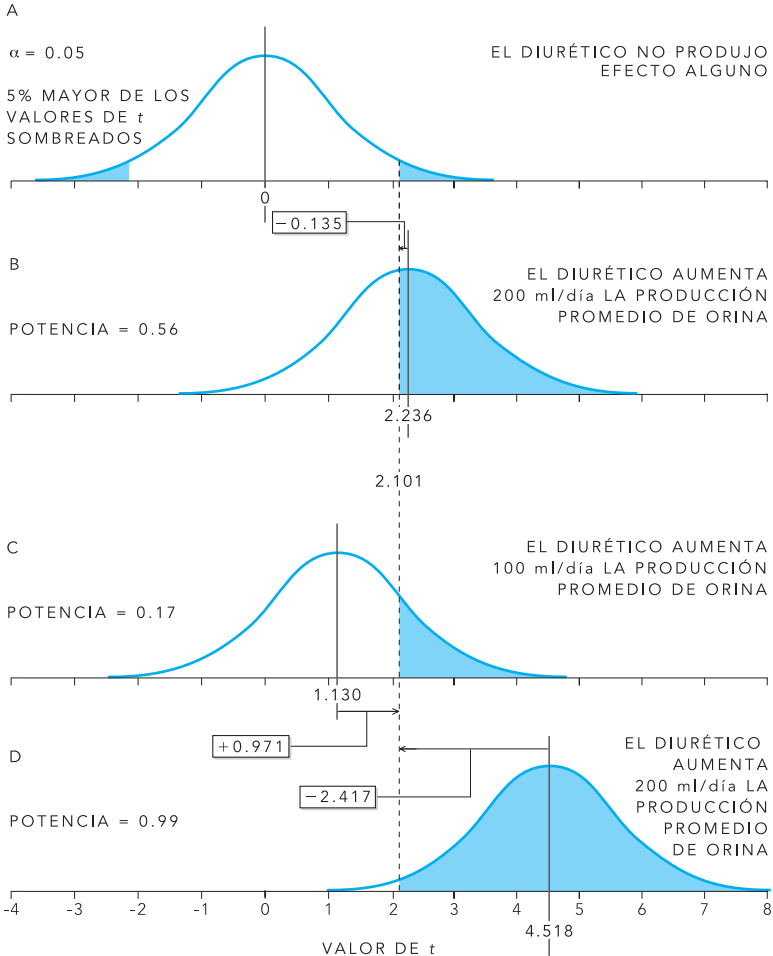


Figura 6-5 Entre mayor sea la magnitud del efecto terapéutico, más se aleja la distribución real de la prueba de la t de cero y más excede el valor crítico de 2.101 que define al 5% más extremo (dos colas) de los valores de t que ocurren si la hipótesis nula del efecto ausente resulta verdadera. Como resultado, entre mayor sea el efecto del diurético, mayor es la potencia para detectar el hecho de que el diurético incrementa la producción de orina.

se hallan por arriba de 0.983, así que la potencia de la prueba para detectar un cambio de 100 ml/día en la producción urinaria es de sólo 0.17 (o 17%). En otras palabras, la probabilidad de reconocer un cambio de 100 ml/día en la producción de orina en un estudio de dos grupos que cons-

tan de 10 sujetos, si se requiere que $P < 0.05$ antes de informar la posible existencia de un determinado efecto, es menor que uno en cinco.

Por último, la figura 6-5D muestra la distribución de los valores de t si el fármaco incrementara un promedio de 400 ml la producción diaria de orina. Gracias a este efecto de mayor magnitud, la distribución real de la prueba de la t se centra en:

$$t' = \frac{400}{\sqrt{(200^2/10) + (200^2/10)}} = 4.472$$

La potencia de la prueba para detectar esta diferencia es la fracción de la distribución de t mayor que $2.101 - 4.472 = -2.371$. Si se observa el cuadro 6-2, con una $\nu = 18$ grados de libertad, 0.985 de los valores posibles de t se encuentra por arriba de 2.101, de tal manera que la potencia de la prueba es de 99%. Es muy probable que el experimento concluya que el diurético altera la producción de orina (con $P < 0.05$).

La figura 6-5 ilustra la regla general: *es más fácil identificar diferencias grandes que pequeñas*.

Este procedimiento se puede repetir para todas las dimensiones posibles del efecto terapéutico, desde la ausencia de un efecto hasta uno enorme; con posterioridad se delinea la potencia de la prueba conforme varía con los cambios de la producción urinaria que genera el fármaco. La figura 6-6 muestra una gráfica de los resultados, la llamada *función de la potencia*, que mide la facilidad con la que se detecta un cambio (cuando se necesita un valor de t correspondiente a $P < 0.05$ y dos muestras de 10 personas cada una) de la producción de orina a medida que crece el efecto que induce el medicamento. Esta gráfica revela que si el fármaco aumenta 200 ml la producción diaria de orina, la probabilidad de identificar este cambio con el experimento es de 55%; si la producción urinaria se incrementara 350 ml/día, la probabilidad de reconocer este efecto aumenta hasta 95%.

Variabilidad de la población

La potencia de una prueba se eleva con la dimensión del efecto terapéutico, pero la variabilidad de la población estudiada también modifica la probabilidad de identificar un efecto terapéutico de determinada magnitud.

Recuérdese que la distribución real de la prueba de la t se centra en:

$$t' = \frac{\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}}}{\sqrt{(\sigma^2/n_{\text{med}}) + (\sigma^2/n_{\text{pla}})}}$$

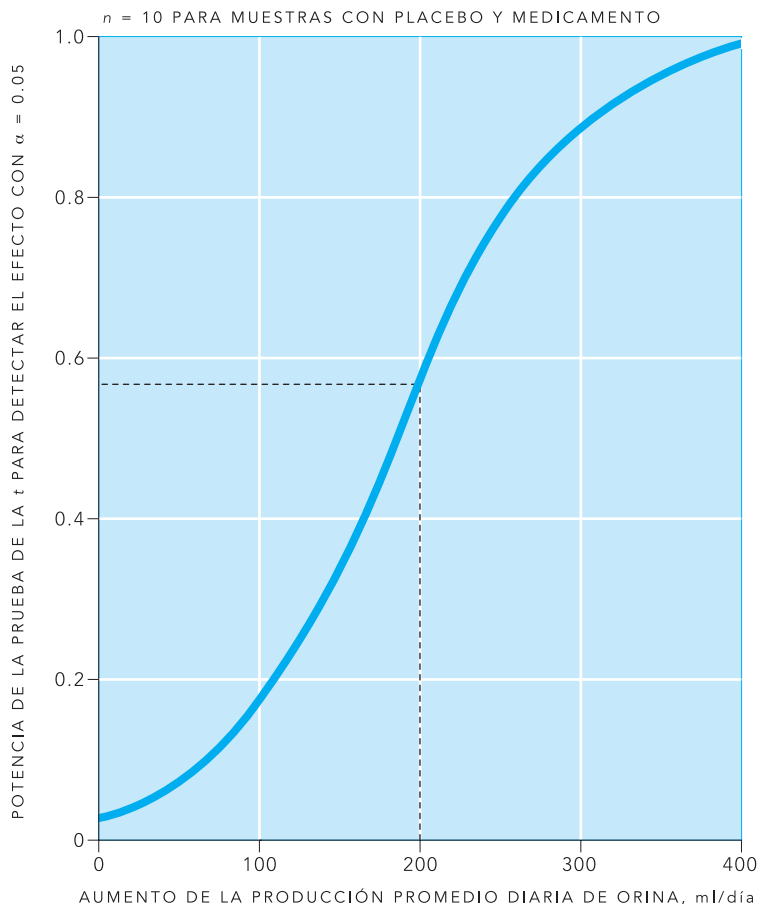


Figura 6-6 Potencia de la prueba de la t para reconocer un cambio de la producción de orina con base en los experimentos realizados con dos grupos de 10 personas cada uno. La línea punteada indica la manera de interpretar la gráfica. La prueba de la t posee una potencia de 0.56 para identificar un cambio de 200 ml en la producción diaria de orina.

donde $\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}}$ corresponde a la dimensión real del efecto terapéutico, σ es la desviación estándar de las dos poblaciones y n_{med} y n_{pla} son los tamaños de las dos muestras. Para simplificar, se presupone que ambas muestras son del mismo tamaño; esto es, $n_{\text{med}} = n_{\text{pla}} = n$. Se puede representar el cambio de la media de la población gracias al tratamiento

con la letra griega delta (δ); luego, $\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} = \delta$, y el centro de la distribución real de t es:

$$t' = \frac{\delta}{\sqrt{(\sigma^2/n) + (\sigma^2/n)}} = \frac{\delta}{\sigma} \sqrt{\frac{n}{2}}$$

Por lo tanto, la ubicación de t' en relación con cero en el centro de la distribución real de t depende del cambio de la respuesta promedio (δ) normalizada por medio de la desviación estándar de la población (σ).

Por ejemplo, la desviación estándar de la producción de orina en la población estudiada es de 200 ml/día (con base en la fig. 6-1). En este contexto, el incremento de la producción urinaria de 200 o 400 ml/día es una o dos desviaciones estándar, lo que representa un cambio de consideración. Estos mismos cambios absolutos de la producción de orina serían más notorios si la desviación estándar de la población fuera sólo de 50 ml/día, en cuyo caso un cambio absoluto de 200 ml/día correspondería a cuatro desviaciones estándar. Por otro lado, tales cambios de la producción urinaria serían difíciles de reconocer (desde luego, sería inusual querer identificarlos) si la desviación estándar de la población fuera de 500 ml/día. En ese caso, 200 ml/día representarían una desviación estándar de sólo 0.4.

A medida que la variabilidad de la población σ decrece, la potencia de la prueba para reconocer un efecto terapéutico absoluto δ aumenta y viceversa. En realidad, es posible combinar la influencia de ambos factores si se toma en cuenta el índice sin dimensión $\phi = \delta/\sigma$, conocido como *parámetro sin centralidad*, en lugar de hacerlo por separado.

Las muestras más grandes significan pruebas más potentes

Hasta ahora se han observado dos aspectos: a) la potencia de una prueba para rechazar de manera correcta la hipótesis, según la cual un tratamiento carece de efecto, disminuye conforme aumenta la confianza con la que se desea rechazar esa hipótesis; b) la potencia se incrementa a medida que lo hace la dimensión del efecto terapéutico, que se mide en relación con la desviación estándar de la población. En la mayor parte de los casos, los investigadores no pueden controlar ninguno de estos factores y ello supone un problema, cualquiera que sea la potencia de la prueba. No obstante, la situación no está del todo fuera de control. Es posible aumentar la potencia de la prueba sin sacrificar la confianza con la que

se rechaza la hipótesis del efecto terapéutico ausente (α) *al incrementar el tamaño de la muestra*.

Por lo general, al aumentar el tamaño de la muestra también lo hace la potencia, por dos razones. En primer lugar, al crecer el tamaño de la muestra, el número de grados de libertad se incrementa y el valor de la estadística de la prueba que define el $100\alpha\%$ “mayor” de valores posibles bajo la suposición del efecto terapéutico ausente disminuye. En segundo lugar, tal y como lo muestra la ecuación para t' , el valor de t (y de muchas otras estadísticas de pruebas) se incrementa a medida que crece el tamaño de la muestra n . El resultado es que la distribución de los valores de t que se generan cuando el tratamiento produce un efecto de determinada dimensión δ/σ se ubica a valores más elevados de t conforme crece el tamaño de la muestra.

Por ejemplo, la figura 6-7A exhibe la misma información que la figura 6-4A, en la cual el tamaño de la muestra es de 10 en ambos grupos. La figura 6-7B revela la distribución de los valores posibles de t si la hipótesis de la falta de efecto fuera verdadera, así como la distribución de los valores de t si el fármaco incrementara 200 ml/día la producción de orina, pero ahora con base en un experimento con 20 individuos en cada grupo. Si bien la dimensión del efecto terapéutico ($\delta = 200$ ml/día) y las desviaciones estándar de las poblaciones ($\sigma = 200$ ml/día) son iguales que antes, la distribución real de la prueba de la t se desplaza hacia la derecha:

$$t' = \frac{200}{\sqrt{(200^2/20) + (200^2/20)}} = 3.162$$

puesto que el tamaño de la muestra de cada grupo aumentó de $n = 10$ a $n = 20$.

Además, dado que esta vez cada grupo consta de 20 sujetos, el experimento tiene una $\nu = 2(20 - 1) = 38$ grados de libertad. El cuadro 4-1 muestra que el valor crítico de t que define el 5% más extremo (dos colas) de los valores posibles de t bajo la hipótesis nula de la ausencia de efecto descende hasta 2.024. Con el fin de obtener una potencia de esta prueba para rechazar la hipótesis nula se encuentra la proporción de la distribución de t en $2.204 - 3.162 = -0.958$ o más con $\nu = 38$ grados de libertad. El cuadro 6-2 muestra que la potencia de esta prueba para reconocer el efecto ha aumentado a 0.83, mucho más que el valor de 0.56 con una muestra de 10 en cada grupo terapéutico.

Este análisis se puede repetir una y otra vez para calcular la potencia de la prueba y detectar un incremento de 200 ml en la producción

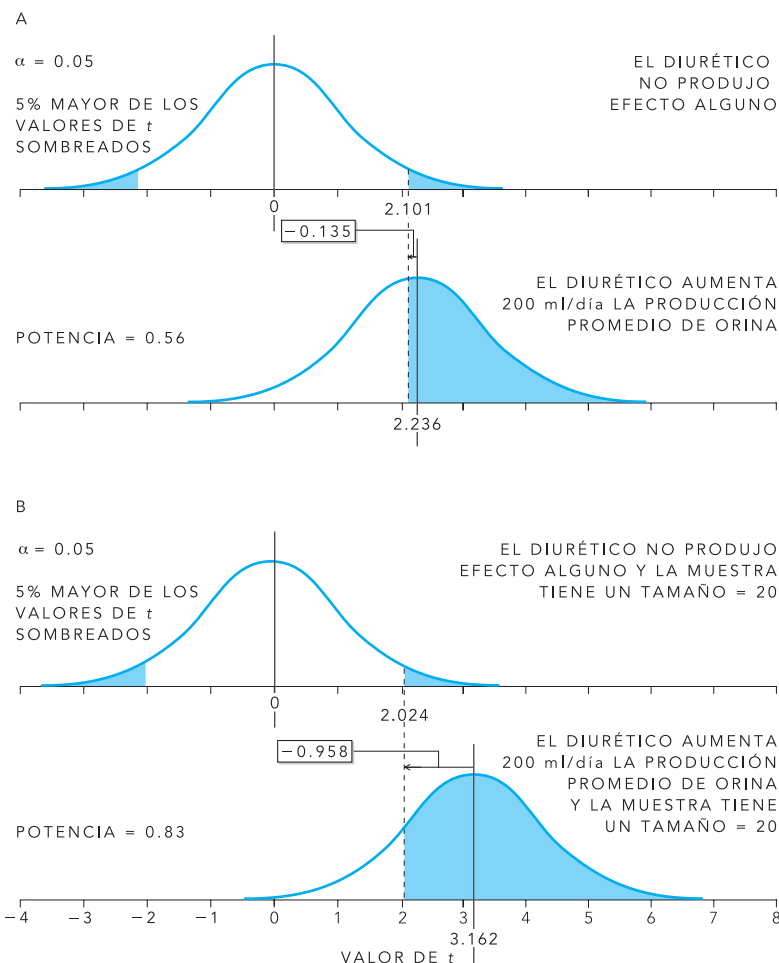


Figura 6-7 A medida que el tamaño de la muestra aumenta, la potencia crece por dos razones: 1) el valor crítico de t para determinado nivel de confianza con objeto de concluir que el tratamiento produjo un efecto disminuye y 2) los valores de la prueba de la t para el experimento se incrementan.

diaria de orina para muestras de distintos tamaños. La figura 6-8 recoge los resultados de estos cálculos. Conforme el tamaño de la muestra crece, también lo hace la potencia de la prueba. En realidad, quizá la aplicación más práctica de los cálculos de la potencia es la cuantifica-

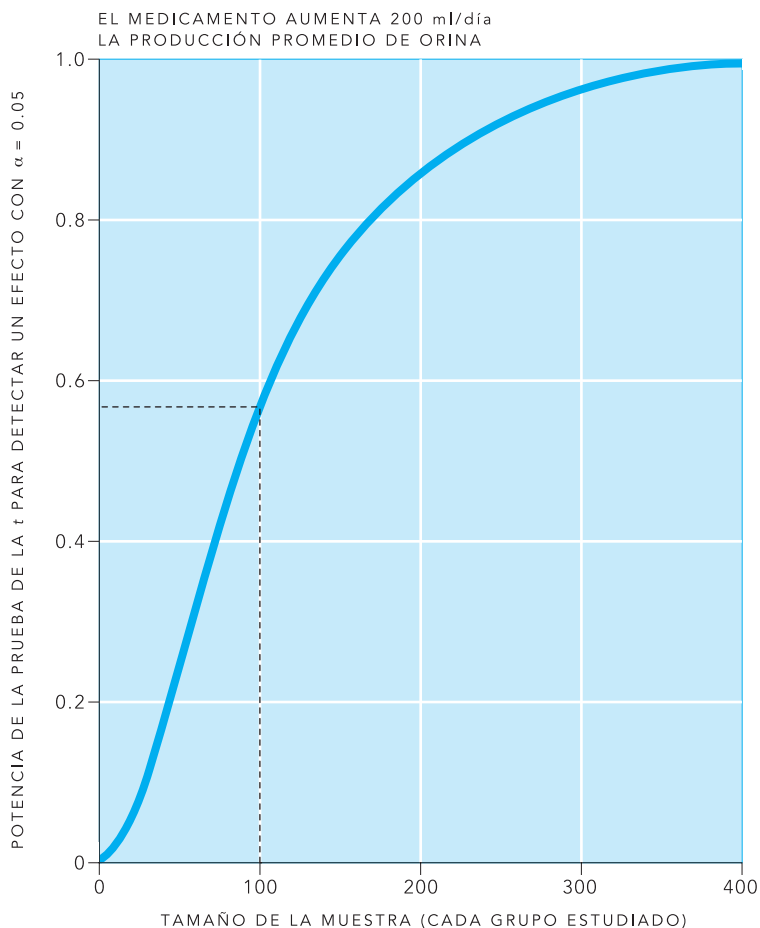


Figura 6-8 Efecto que tiene el tamaño de la muestra sobre la potencia de la prueba de la t para detectar un incremento de 200 ml en la producción diaria de orina con una $\alpha = 0.05$ y una población estándar en la producción urinaria de 200 ml/día. La línea punteada ilustra la manera de interpretar la gráfica. Una muestra de 10 suministra una potencia de 0.56 para que la prueba de la t detecte un cambio de 200 ml en la producción diaria de orina.

ción del tamaño de la muestra necesario para identificar un efecto de dimensión suficiente para ser significativo desde el punto de vista clínico. Estos cálculos son en particular importantes para planear estudios clínicos aleatorizados con el fin de evaluar el número de pacientes que debe reclutarse y el de centros que debe participar para acumular a suficientes

pacientes y obtener una muestra de tamaño apropiado para llevar a cabo un análisis significativo.

¿Qué es lo que determina la potencia? Resumen

La figura 6-9 muestra una curva de potencia para una prueba de la t que abarca varios tamaños de muestras y otras diferencias de interés. Estas curvas suponen que se rechaza la hipótesis nula del efecto terapéutico ausente cuando se calcula un valor de t a partir de los datos que corresponden a $P < 0.05$ (así que $\alpha = 0.05$). Si las exigencias relacionadas con el tamaño de la t necesario para concluir que existe una diferencia fueran más estrictas, se trazaría una familia de curvas diferentes a las que se grafican en la figura 6-9.

Cada valor de la muestra de tamaño n de la figura 6-9 tiene una curva. Este valor de n representa el tamaño de *cada* grupo que se compara con la prueba de la t . La mayor parte de las gráficas (y tablas) sobre potencia presenta los resultados al presuponer que cada grupo experimental es del mismo tamaño puesto que, para determinado tamaño total de la muestra, la potencia es mayor cuando el número de sujetos en cada grupo terapéutico es el mismo. Por lo tanto, si se utiliza el análisis de la potencia para calcular el tamaño de la muestra para un experimento, el resultado arroja el tamaño de cada grupo que conforma la muestra. Además, el análisis de la potencia se emplea para calcular la potencia de una prueba que arrojó un resultado negativo; en el caso de muestras de tamaño desigual, se utiliza el tamaño de la muestra más pequeña en el análisis de potencia con las gráficas de este libro.* Dicho método proporciona un cálculo conservador (bajo) de la potencia de la prueba.

Con la finalidad de ilustrar la aplicación de la figura 6-9, considérense de nueva cuenta los efectos del diurético que se muestran en la figura 6-1. Es necesario calcular la potencia de una prueba de la t (con un riesgo de 5% de incurrir en un error de tipo I, $\alpha = 0.05$) para detectar un cambio de 200 ml en la producción diaria de orina cuando la población tiene una desviación estándar de 200 ml/día. Por lo tanto:

$$\phi = \frac{\delta}{\sigma} = \frac{200 \text{ ml/día}}{200 \text{ ml/día}} = 1$$

Puesto que el tamaño de la muestra es $n = 10$ (tanto en el grupo que recibe placebo como en el que consume el medicamento), se utiliza la lí-

*Existen programas informáticos que suministran los mismos cálculos de la potencia cuando los tamaños de las muestras difieren.

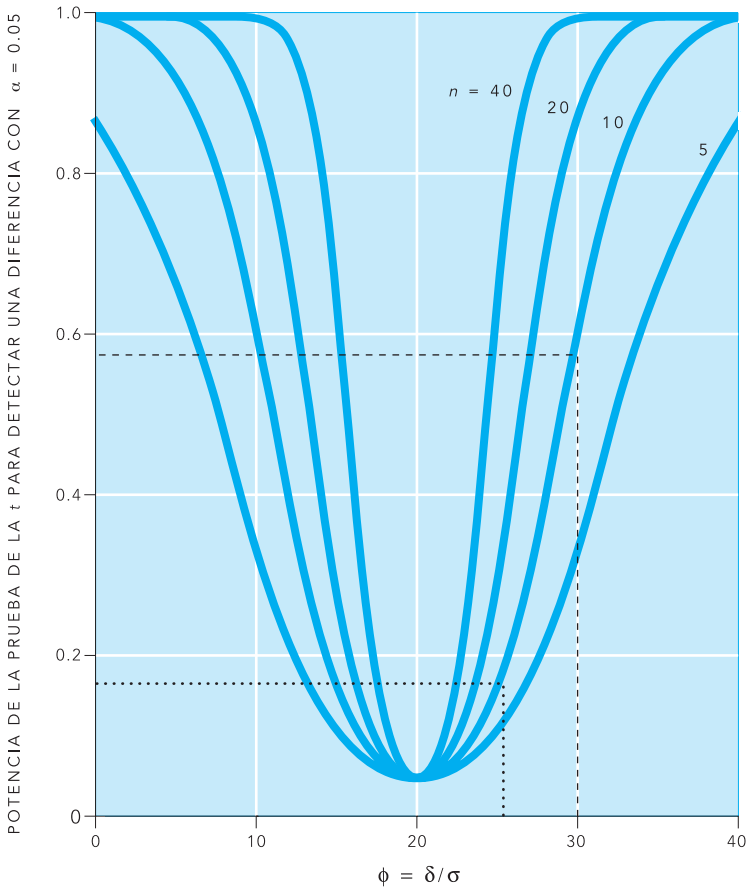


Figura 6-9 Potencia para una prueba de la t en la que se comparan dos grupos experimentales, cada uno de tamaño n , con $\alpha = 0.05$. δ es la dimensión del cambio que se desea detectar y σ la desviación estándar de la población. Si se tomara $\alpha = 0.01$ o cualquier otro valor, se obtendría otro conjunto de curvas. La línea punteada indica la forma de interpretar la potencia de una prueba para detectar un cambio $\delta = 200$ ml/día de la producción de orina con una desviación estándar $\sigma = 200$ ml/día en la población de base con una muestra de tamaño $n = 10$ en cada grupo de estudio; la potencia de esta prueba es de 0.56. La línea punteada indica la manera de encontrar la potencia de un experimento diseñado para estudiar los efectos que tiene la anestesia sobre el aparato cardiovascular donde $\phi = \delta/\sigma = 0.55$ con una muestra de tamaño nueve; la potencia de esta prueba es de sólo 0.16.

nea “ $n = 10$ ” de la figura 6-9 para encontrar que esta prueba tiene una potencia de 0.56.

Todos los ejemplos de este capítulo intentan calcular la potencia de un experimento analizado por medio de una prueba de la t . También es posible calcular la potencia de las demás técnicas estadísticas descritas en este libro. Aunque los detalles de los cálculos difieren, las mismas variables son importantes y tienen la misma función en el cálculo.

Otro vistazo al halotano y la morfina para la operación de corazón abierto

En el cuadro 4-2 figuran los datos sobre los efectos que tiene la anestesia sobre el aparato cardiovascular. Cuando se los analiza por medio de la prueba de la t , no se concluye que la anestesia con halotano y morfina genere valores significativamente distintos respecto del índice cardíaco, que se define como la velocidad con la cual el corazón bombea sangre (gasto cardíaco) dividida entre la superficie corporal. No obstante, esta conclusión se basaba en muestras más o menos pequeñas ($n = 9$ para el grupo que recibió halotano y $n = 16$ para el que consumió morfina) y el índice cardíaco sufrió un cambio de 15% (de 2.08 L/m² para el halotano a 1.75 L/m² para la morfina) entre ambos esquemas anestésicos. Un cambio de 15% en el índice cardíaco no siempre es importante desde el punto de vista clínico, a diferencia de un cambio de 25%. ¿Cuál es la potencia de este experimento para detectar un cambio de 25% en el índice cardíaco?

Ya se ha decidido que un cambio de 25% en el índice cardíaco, 0.52 L/m² (25% de 2.08 L/m²), es la dimensión del efecto terapéutico que vale la pena identificar. Si se toman en cuenta los datos del cuadro 4-2, el cálculo acumulado de la varianza en la población estudiada es de $s_{\text{den}}^2 = 0.88(\text{L/m}^2)^2$; se extrae la raíz cuadrada de esta cifra para obtener un cómputo de la desviación estándar de la población de 0.94 L/m². En consecuencia:

$$\phi = \frac{\delta}{\sigma} = \frac{.52 \text{ L/m}^2}{.94 \text{ L/m}^2} = 0.553$$

En virtud de que ambos grupos poseen tamaños distintos, se calcula la potencia de la prueba con base en el tamaño del grupo más pequeño, nueve. Con base en la figura 6-9, ¡la potencia es de sólo 0.16! Por lo tanto, es muy poco probable que este experimento permita detectar un cambio de 25% en el índice cardíaco.

Puede resumirse en cinco aseveraciones la descripción de la potencia de los métodos para comprobar hipótesis:

- *La potencia de una prueba traduce la probabilidad de rechazar la hipótesis del efecto terapéutico ausente cuando en realidad el tratamiento sí ejerce un efecto.*
- *Entre más estrictas sean las exigencias para informar que el tratamiento indujo un efecto específico (esto es, una menor posibilidad de informar de manera equivocada que el tratamiento fue efectivo), menor es la potencia de la prueba.*
- *Entre menor sea la dimensión del efecto terapéutico (en relación con la desviación estándar de la población), más difícil es de detectar.*
- *Entre mayor sea el tamaño de la muestra, mayor la potencia de la prueba.*
- *El método preciso para calcular la potencia de una prueba depende de la prueba misma.*

POTENCIA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA PARA EL ANÁLISIS DE LA VARIANZA*

La esencia para calcular la potencia y el tamaño de una muestra en el análisis de la varianza no difiere en comparación con la prueba de la t . La única distinción es la manera de medir el tamaño del efecto terapéutico mínimo identificable y la relación matemática establecida con el peligro de concluir de forma errónea que existe un efecto terapéutico. La dimensión del efecto terapéutico es más difícil de medir que en la prueba de la t puesto que su expresión es más compleja que la simple diferencia de dos grupos (dado que casi siempre existen varios grupos en un análisis de la varianza). De nueva cuenta, la dimensión del efecto terapéutico se cuantifica por medio del *parámetro de no centralidad*, ϕ , aunque su definición difiere respecto de la prueba de la t . Para calcular la potencia de un análisis de la varianza, se especifica el número de grupos terapéuticos, el tamaño de la muestra, el riesgo aceptable de obtener un resultado falsopositivo (α) y la dimensión del efecto terapéutico que desea identificarse (ϕ); a continuación se busca la potencia en las gráficas utilizadas para el análisis de la varianza de la misma manera como en la figura 6-9 para las pruebas de la t .

El primer paso consiste en definir la dimensión del efecto terapéutico con el parámetro de la no centralidad. Se especifica la diferencia mínima

*En un curso de introducción, la omisión de esta sección no interfiere con el material restante del libro.

entre dos grupos terapéuticos que se desea detectar, δ , de la misma manera como se calculó la potencia de la prueba de la t . En este caso se define:

$$\phi = \frac{\delta}{\sigma} \sqrt{\frac{n}{2k}}$$

donde σ es la desviación estándar dentro de la población estudiada, k el número de grupos terapéuticos y n el tamaño de la muestra de cada grupo.* (Nótese la similitud con la definición de $\phi = \delta/\sigma$ para la prueba de la t .) Una vez que se define ϕ hay que obtener la potencia y buscar en una tabla de potencia, como la que se muestra en la figura 6–10 con el número correspondiente de grados de libertad en el numerador, $v_n = k - 1$, y el denominador, $v_d = k(n - 1)$. (En el Apéndice B figura un conjunto más completo de gráficas de potencia para el análisis de la varianza.)

Estas mismas gráficas se emplean para calcular el tamaño de la muestra necesario para identificar cierto efecto con una potencia específica. La situación es un poco más complicada en comparación con la prueba de la t puesto que el tamaño de la muestra, n , aparece en el parámetro de la no centralidad, ϕ , y los grados de libertad en el denominador, v_d . El resultado es la necesidad de adivinar varias veces hasta encontrar n . Primero se adivina n , se calcula la potencia y por último se ajusta esta conjetura hasta que la potencia calculada es similar al valor deseado. El ejemplo que se muestra a continuación ilustra este proceso.

* Se presenta el análisis para muestras del mismo tamaño en todos los grupos terapéuticos y el caso en el que todas las medias menos una son iguales y la otra difiere por δ . Esta disposición produce la potencia máxima para determinado tamaño de una muestra. En otra definición de ϕ se especifica la media para distintos grupos terapéuticos que se espera identificar, μ , para cada grupo k . En este caso:

$$\phi = \sqrt{\frac{n \sum (\mu_i - \mu)^2}{k \sigma^2}}$$

donde:

$$\mu = \frac{\sum \mu_i}{k}$$

es la gran media de la población. La definición de ϕ en términos de la diferencia mínima identificable es casi siempre más sencilla de utilizar puesto que requiere menos conjeturas.

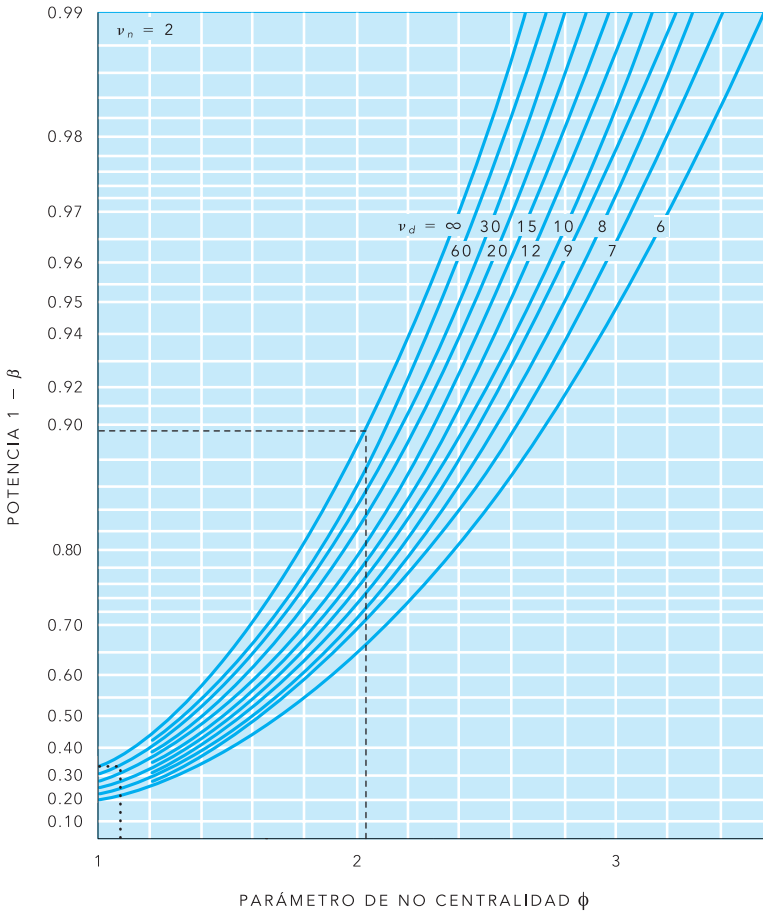


Figura 6-10 Potencia para el análisis de la varianza de $\nu_n = 2$ y $\alpha = 0.05$. El Apéndice B contiene un conjunto completo de gráficas de potencia para una gran variedad de valores de ν_n y $\alpha = 0.05$ y 0.01 . (Adaptado de E. S. Pearson y H. O. Hartley, "Charts for the Power Function for Analysis of Variance Tests, Derived from the Non-Central F Distribution," *Biometrika*, **38**:112-130, 1951.)

Potencia, menstruación y ejercicio

Para ilustrar el cálculo de la potencia y el tamaño de la muestra para el análisis de la varianza, se revisa otra vez el estudio sobre el efecto que tiene el ejercicio sobre la menstruación descrito en la figura 3-9. La interrogante fundamental es si las mujeres que trotan o corren con regularidad

tienen un patrón menstrual distinto del de las mujeres sedentarias. Supóngase que debe identificarse un cambio de $\delta = 1$ menstruaciones por año cuando existe una variación de fondo de $\sigma = 2$ menstruaciones por año entre $k = 3$ grupos de mujeres (testigos, trotadoras y corredoras de fondo) y $n = 26$ mujeres en cada grupo con un grado de confianza de 95% ($\alpha = 0.05$). (La cuestión es la magnitud del efecto observado en el ejemplo del cap. 3.) Para encontrar la potencia de esta prueba, primero se calcula el parámetro de no centralidad:

$$\phi = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{26}{2 \cdot 3}} = 1.04$$

Los grados de libertad en el numerador son de $v_n = k - 1 = 3 - 1 = 2$ y en el denominador $v_d = k(n - 1) = 3(26 - 1) = 75$. Según la figura 6-10, ¡la potencia es de sólo 0.32!

Tal y como ocurre con la mayor parte de los cálculos de la potencia, este resultado es educativo. Si se deseara incrementar la potencia de la prueba hasta 0.80, ¿qué tan grandes deben ser las muestras? Ya se sabe que un grupo de 26 mujeres es demasiado pequeño. Al examinar la figura 6-10 se advierte que debe alcanzarse una ϕ de dos. Puesto que el tamaño de la muestra, n , aparece dentro de una raíz cuadrada en la definición de ϕ , se incrementa n por un factor de cuatro a 100 mujeres por grupo. Ahora:

$$\phi = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{100}{2 \cdot 3}} = 2.04$$

y $v_d = k(n - 1) = 3(100 - 1) = 297$. De acuerdo con la figura 6-10, la potencia es de 0.90. En vista de las imprecisiones de los cálculos de σ antes de llevar a cabo el experimento real, esta cifra tal vez sea suficiente para interrumpir el trabajo. El problema es que muchas veces resulta difícil (y costoso) reunir una muestra de tamaño suficiente. Con el fin de acercarse a la potencia deseada de 0.80 se intenta con una muestra de menor tamaño, por ejemplo 75. Ahora:

$$\phi = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{75}{2 \cdot 3}} = 1.77$$

y $v_d = 3(75 - 1) = 222$. Según la figura 6-10, la potencia es de 0.80. Por consiguiente, para tener 80% de posibilidades de identificar un cam-

bio de una menstruación por año entre tres grupos de mujeres cuando la desviación estándar de la población subyacente es de dos menstruaciones por año con un intervalo de confianza de 95%, se requieren 77 mujeres en cada grupo.

POTENCIA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA PARA COMPARAR DOS PROPORCIONES*

El desarrollo de fórmulas para la potencia y el tamaño de la muestra cuando se comparan dos proporciones es similar al método utilizado para la prueba de la t ; empero, los cálculos se basan en la distribución normal. Se desea hallar la potencia de una prueba de la z para identificar una diferencia entre dos proporciones, p_1 y p_2 , con muestras de tamaño n_1 y n_2 . No debe olvidarse, con base en el capítulo 5, que la prueba de la z usada para comparar dos proporciones es:

$$z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{s_{p_1 - p_2}}$$

Bajo la hipótesis nula de la diferencia ausente, esta prueba estadística sigue la distribución estándar normal (con una media de cero y una desviación estándar de uno) proporcionada en la última hilera del cuadro 6-2. Se expresa el valor crítico de dos colas de z necesario para rechazar la hipótesis nula de la diferencia ausente con un error α de tipo I, $z_{\alpha(2)}$. Por ejemplo, si se acepta un riesgo de 5% de falsopositivos (esto es, se rechaza la hipótesis nula de la diferencia ausente cuando $P < 0.05$), según el cuadro 4-1, $z_{\alpha(2)} = 1.960$ (fig. 6-11A).

Si en realidad existe una diferencia entre ambas proporciones, p_1 y p_2 , la distribución real de la prueba estadística de la z se centra en:

$$z' = \frac{p_1 - p_2}{s_{p_1 - p_2}}$$

donde:

$$s_{p_1 - p_2} = \sqrt{\frac{p_1(1 - p_1)}{n_1} + \frac{p_1(1 - p_1)}{n_2}}$$

*En los cursos de introducción, la omisión de este material no altera la continuidad.

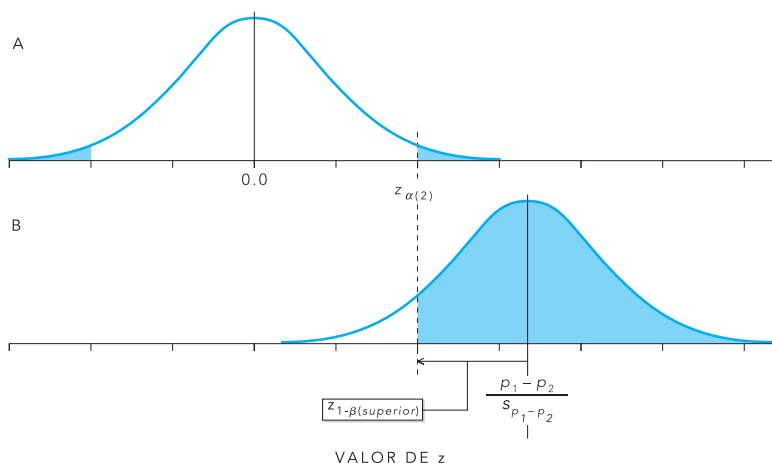


Figura 6-11 **A**, $z_{\alpha(2)}$ **A**, es el valor crítico de dos colas de la estadística de la z que define el α por ciento más extremo de los valores de la estadística de la z que se esperaría observar en un experimento en el que se comparan dos proporciones si fuera verdadera la hipótesis nula de la ausencia de diferencia en las poblaciones de base. **B**, si existe una diferencia en las proporciones con la característica de interés en ambas poblaciones, la distribución de posibles valores de la estadística de la z ya no se centra en cero, sino en un valor que depende de la dimensión real de las proporciones entre ambas poblaciones, $p_1 - p_2$. La fracción de esta distribución real de la estadística de la z que se halla por arriba de $z_{\alpha(2)}$ corresponde a la potencia de la prueba. (Compárese esta figura con la fig. 6-4.)

Nótese que el cálculo de la desviación estándar no se basa en cálculos de la muestra, ya que p_1 y p_2 forman parte del problema. Tal y como se observa con la prueba de la t , se calcula la potencia para identificar la diferencia $p_1 - p_2$ como la proporción de la distribución real de la estadística de la z (fig. 6-11B) que se halla por arriba de $z_{\alpha(2)}$. Por consiguiente, la potencia de la prueba para identificar la diferencia específica es la proporción de la distribución normal por arriba de:

$$z_{1-\beta(\text{superior})} = z_{\alpha(2)} - z' = z_{\alpha(2)} - \frac{p_1 - p_2}{s_{p_1 - p_2}}$$

donde $z_{1-\beta(\text{superior})}$ es el valor de z que define el porcentaje $(1 - \beta)$ de la distribución normal (según el cuadro 6-2).*

Mortalidad por anestesia en la operación de corazón abierto

Cuando se estudió en el capítulo 5 la mortalidad por la anestesia con halotano (13.1% de 61 pacientes) y morfina (14.9% de 67 sujetos) en la operación de corazón abierto no se halló una diferencia significativa. ¿Cuál es la potencia de esta prueba para reconocer una diferencia de 30% en la mortalidad, de 14 a 10% con un intervalo de confianza de 95%?

En este caso, $p_1 = 0.14$ y $p_2 = 0.10$; $n_1 = 61$ y $n_2 = 67$, de manera que:

$$s_{p_1 - p_2} = \sqrt{\frac{0.14(1 - 0.14)}{61} + \frac{0.10(1 - 0.10)}{67}} = 0.0576$$

La distribución normal con valor crítico de dos colas de 95%, $z_{0.05(2)}$, es de 1.960, según el cuadro 6-2, de tal manera que la potencia de la prueba es la fracción de la distribución normal por arriba de:

$$z_{1-\beta(\text{superior})} = 1.960 - \frac{0.14 - 0.10}{0.0576} = 1.960 - 0.694 = 1.265$$

De acuerdo con el cuadro 6-2, la potencia de la prueba es de sólo 11%, ¡de modo que deben cuidarse las conclusiones negativas en este tipo de estudio!

*Desde el punto de vista técnico, también se debe incluir la parte de la distribución de la figura 6-11A que se encuentra por debajo de la cola inferior de z_{α} en la figura 6-11B, pero esta cola de la distribución rara vez representa algún dato de importancia. Obsérvese que estos cálculos no incluyen la corrección de Yates. Ésta se puede incluir al sustituir $(p_1 - p_2)$ por $|p_1 - p_2| - (1/n_1 + 1/n_2)$. Al hacerlo, la aritmética se dificulta, pero no representa un cambio teórico. La inclusión de la corrección de Yates reduce la potencia o incrementa el tamaño de la muestra.

Tamaño de la muestra para comparar dos proporciones

Para obtener el tamaño de la muestra y comparar dos proporciones, tan sólo se toma $z_{1-\beta(\text{superior})}$ como un hecho y se resuelven las ecuaciones resultantes para n , que es el tamaño de cada grupo. Si se presupone que ambos grupos tienen el mismo tamaño, este método arroja:

$$n = \frac{A \left[1 + \sqrt{1 + \frac{4\delta}{A}} \right]^2}{4\delta^2}$$

donde:

$$A = \left[z_{\alpha(2)} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta(\text{superior})} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2$$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$\delta = |p_1 - p_2|$$

POTENCIA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA PARA EL RIESGO RELATIVO Y EL COCIENTE DE POSIBILIDADES

Las fórmulas antes expresadas se pueden usar para calcular la potencia y el tamaño de la muestra para los riesgos relativos y los cocientes de posibilidades. En lugar de especificar ambas proporciones, tan sólo se especifica una, el riesgo relativo o el cociente de posibilidades, y se calcula la otra proporción. Se asume que p_1 es la probabilidad de que ocurra la enfermedad en los miembros no expuestos de la población y p_2 la probabilidad de que ocurra la enfermedad en los miembros expuestos de la población.

El riesgo relativo es la razón de posibilidades de la enfermedad en los sujetos expuestos a la toxina de interés respecto de los no expuestos:

$$RR = \frac{p_{\text{expuesta}}}{p_{\text{no expuesta}}} = \frac{p_2}{p_1}$$

de manera que se utilizan las fórmulas anteriores:

$$p_2 = RR \cdot p_1$$

Asimismo, el cociente de posibilidades es:

$$OR = \frac{p_{\text{expuesta}}/(1 - p_{\text{expuesta}})}{p_{\text{no expuesta}}/(1 - p_{\text{no expuesta}})} = \frac{p_2/(1 - p_2)}{p_1/(1 - p_1)}$$

así que:

$$p_2 = \frac{OR \cdot p_1}{1 + p_1(OR - 1)}$$

POTENCIA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA PARA LAS TABLAS DE CONTINGENCIA*

La figura 6-10 (y las gráficas correspondientes en el Apéndice B) también se puede emplear para calcular la potencia y el tamaño de la muestra para crear tablas de contingencia. Tal y como sucede con otros cálculos de la potencia, el primer paso consiste en definir el patrón que se desea identificar. Este efecto se especifica tras seleccionar las proporciones de las observaciones de hileras y columnas que aparecen en cada celda de la tabla de contingencia.

El cuadro 6-3 muestra la notación para crear una tabla de contingencia de 3×2 ; p_{11} es la proporción de las observaciones que se espera encontrar en la celda superior izquierda de la tabla, p_{12} es la proporción en la celda superior derecha, etc. Todas las proporciones deben sumar uno. Las sumas de la hilera r y la columna c se representan con R y C con subíndices que representan las hileras y columnas. El parámetro de no centralidad para esta tabla de contingencia lo define la fórmula siguiente:

$$\phi = \sqrt{\frac{N}{(r-1)(c-1) + 1} \sum \frac{(p_{ij} - R_i C_j)^2}{R_i C_j}}$$

donde r es el número de hileras, c el número de columnas y N el número total de observaciones. Este valor de ϕ se utiliza con la figura 6-10 con $\nu_n = (r-1)(c-1)$ y $\nu_d = \beta$ grados de libertad.

*En un curso de introducción, prescindir de esta sección no altera la continuidad.

Cuadro 6-3 Notación para calcular la potencia de las tablas de contingencia

p_{11}	p_{12}	R_1
p_{21}	p_{22}	R_2
$\frac{p_{31}}{C_1}$	$\frac{p_{32}}{C_2}$	$\frac{R_3}{1.00}$

Para calcular el tamaño de la muestra necesario para lograr una potencia determinada, tan sólo se invierte este proceso. Se define el valor necesario de ϕ para lograr la potencia deseada con $v_n = (r - 1)(c - 1)$ y $v_d = \infty$ a partir de la figura 6-10 (o las gráficas de potencia en el Apéndice B). Se consigue el tamaño de la muestra tras resolver la ecuación anterior para N y obtener:

$$N = \frac{\phi^2[(r - 1)(c - 1) + 1]}{\sum \frac{(p_{ij} - R_i C_j)^2}{R_i C_j}}$$

Médicos, sudación y potencia

Además de estudiar el efecto que ejerce el ejercicio sobre la menstruación, Dale *et al.* analizaron la probabilidad de que una mujer consultara a su médico con base en la cantidad de ejercicio realizado. (Este ejemplo se describió junto con el cuadro 5-5.) Se examina la potencia que tiene una tabla de contingencia para detectar el patrón de proporciones que se muestra en el cuadro 6-4 con una confianza de 95% (α) a partir de una muestra de $N = 165$ mujeres. Luego de realizar las sustituciones correspondientes en la ecuación anterior:

$$\phi = \left[\frac{165}{(3 - 1)(2 - 1) + 1} \left[\frac{(.025 - .250 \cdot .350)^2}{.250 \cdot .350} + \frac{(.225 - .250 \cdot .650)^2}{.250 \cdot .650} + \frac{(.100 - .300 \cdot .350)^2}{.300 \cdot .350} + \frac{(.200 - .300 \cdot .650)^2}{.300 \cdot .650} + \frac{(.225 - .450 \cdot .350)^2}{.450 \cdot .350} + \frac{(.225 - .450 \cdot .650)^2}{.450 \cdot .650} \right] \right]^{1/2}$$

$$\phi = 2.50$$

Cuadro 6-4 Patrón de consultas médicas por irregularidades menstruales

Grupo	Sí	No	Total
Testigo	0.025	0.225	0.250
Trotadoras	0.100	0.200	0.300
Corredoras	<u>0.225</u>	<u>0.225</u>	<u>0.450</u>
Total	0.350	0.650	1.00

Consúltese la figura 6-10 con $\phi = 2.50$, $v_n = (r - 1)(c - 1) = (3 - 1)(2 - 1) = 2$ y $v_d = \infty$ grados de libertad para obtener una potencia de 0.98 y reconocer este patrón con 95% de confianza.

PROBLEMAS PRÁCTICOS AL UTILIZAR LA POTENCIA

Si se conoce la magnitud del efecto terapéutico, la desviación estándar de la población α y el tamaño de la muestra, pueden usarse gráficas como la de la figura 6-9 para calcular la potencia de una prueba de la t . Infortunadamente, en la práctica no se conoce la magnitud del efecto terapéutico (por lo general ésta es la razón por la que se realiza el estudio), de tal manera que debe especificarse la magnitud del efecto que *vale la pena detectar* para calcular la potencia de la prueba.

Este requisito es el motivo por el que muy pocos investigadores mencionan la potencia empleada de la prueba. Si bien esta información no es en especial importante cuando los investigadores aseguran que identificaron una diferencia, sí lo es cuando publican que no hallaron diferencia alguna. Cuando la potencia de una prueba para identificar un efecto significativo desde el punto de vista clínico es pequeña, por ejemplo 25%, esta aseveración tiene una relevancia distinta si la prueba fue lo suficientemente potente para reconocer una diferencia significativa desde el punto de vista clínico en 85% de los casos.

Estas dificultades son aún más evidentes cuando se efectúan cálculos de la potencia para decidir en forma anticipada el tamaño de la muestra para el estudio. Para completar este cálculo, los investigadores deben computar no sólo la magnitud del efecto que consideran suficiente para identificar y la confianza con la que esperan aceptar (β) o rechazar (α) la hipótesis según la cual el tratamiento es efectivo, pero también la desviación estándar de la población estudiada. Se puede usar parte de la información existente para calcular estas cifras; algunos investigadores llevan a cabo un estudio piloto para calcularlas y otros tan sólo adivinan.

¿QUÉ HACE LA DIFERENCIA?

En el capítulo 4 se describió el error más común de la aplicación de los métodos estadísticos en las publicaciones médicas: el uso incorrecto de la prueba de la t . La utilización repetida de la prueba de la t eleva la probabilidad de publicar una diferencia “significativa desde el punto de vista estadístico” por arriba de los niveles nominales obtenidos a partir de la distribución de la t . En el lenguaje de este capítulo, se incrementan los errores de tipo I. En términos prácticos, esto aumenta la probabilidad de que el investigador concluya que determinado procedimiento o tratamiento produce cierto efecto distante de lo esperado según las variaciones aleatorias cuando la evidencia en realidad no apoya esa conclusión.

En este capítulo se examinó el otro lado de la moneda: los estudios con un diseño perfecto y que utilizan de modo correcto los métodos estadísticos omiten, en ocasiones, ciertas diferencias reales y quizá importantes en el plano clínico, puesto que las muestras son demasiado pequeñas para conferir al procedimiento la potencia suficiente para identificar el efecto. En este capítulo se ilustró la manera de calcular la potencia de una prueba particular una vez que los resultados se publican y además la forma en que el investigador puede calcular el número necesario de sujetos para detectar cierta diferencia con determinado grado de confianza (p. ej., 95%; esto es, $\alpha = 0.05$). Estos cálculos son a menudo inquietantes dado que revelan la necesidad de contar con un gran número de individuos experimentales, en particular cuando se compara con el número relativamente pequeño de personas que forman la base de los estudios clínicos.* Algunos investigadores incrementan el tamaño de la diferencia que desean detectar, disminuyen la potencia que les parece aceptable o ignoran todo el problema al intentar reducir el tamaño necesario de la muestra. La mayoría de los especialistas médicos no afronta estos problemas porque nunca ha escuchado hablar de la potencia.

En 1979, Jennie Freiman *et al.*[†] examinaron 71 estudios clínicos aleatorizados publicados entre 1960 y 1977 en diversas revistas, entre ellas *The Lancet*, *New England Journal of Medicine* y *Journal of the*

*R. A. Fletcher y S. W. Fletcher (“Clinical Research in General Medical Journals: A 30-Year Perspective,” *N. Engl. J. Med.*, **301**:180-183, 1979) informan que la mediana de la cantidad de sujetos incluidos en los estudios clínicos publicados en el *Journal of the American Medical Association*, *The Lancet*, y *New England Journal of Medicine*, de 1946 a 1976, varió de 16 a 36 personas.

[†]J. A. Freiman, T. C. Chalmers, H. Smith, Jr., y R. R. Kuebler, “The Importance of Beta, the Type II Error and Sample Size in the Design and Interpretation of the Randomized Controlled Trial,” *N. Engl. J. Med.*, **299**:690-694, 1978.

American Medical Association; estos científicos hallaron que el tratamiento estudiado no mejoraba “en grado significativo desde el punto de vista estadístico” ($P < 0.05$) el resultado. Tan sólo 20% de estos estudios incluía a suficientes pacientes para reconocer una mejoría de 25% en el resultado clínico con una potencia de 0.50 o mayor. En otras palabras, si la terapéutica reducía 25% la tasa de mortalidad o algún otro criterio de valoración relevante, la probabilidad de que el estudio clínico los detectara con una $P < 0.05$ era de 50:50. Además, Freiman *et al.* observaron que sólo uno de los 71 artículos afirmaba que α y β se habían tomado en cuenta al principio del estudio; 18 reconocieron una tendencia en los resultados y 14 sugirieron la necesidad de una muestra más grande.

Quince años después, en 1994, Mohler *et al.** revisaron esta interrogante y examinaron los estudios clínicos comparativos aleatorizados publicados en 1975, 1980, 1985 y 1990. Aunque el número de estudios clínicos controlados y editados en 1990 era mayor que el doble del publicado en 1975, la proporción con resultados negativos permaneció constante, cerca de 27% en todos los estudios. Sólo 16 y 36% de los estudios negativos mostraron una potencia suficiente (0.80) para reconocer un cambio de 25 o 50% en el resultado, respectivamente. Tan sólo 33% de los estudios con resultados negativos publicó información sobre la manera como se calculó el tamaño de las muestras. En una evaluación de los estudios controlados de la bibliografía quirúrgica entre 1988 y 1998 se observó que sólo 25% de los estudios era lo suficientemente grande para identificar una diferencia de 50% en el efecto terapéutico con una potencia de 0.80 y sólo 29% de los artículos incluía un cálculo formal del tamaño de la muestra.†

En otro estudio sobre los artículos publicados entre 1999 y 2002 se reconoció que la mitad tenía potencia suficiente para detectar una diferencia de 50% en el efecto terapéutico.††

*D. Mohler, C. S. Dulberg, G. A. Wells, “Statistical Power, Sample Size, and Their Reporting in Randomized Clinical Trials,” *JAMA* **272**:122-124, 1994.

†J. B. Dimick, M. Diener-West, P. A. Lipsett, “Negative Results of Randomized Clinical Trials Published in the Surgical Literature,” *Arch. Surg.* **136**:796-800, 2001.

††M. A. Maggard, J. B. O’Connell, J. H. Liu, D. A. Etzioni, C. Y. Ko, “Sample Size Calculations in Surgery: Are They Done Correctly?” *Surgery*, **134**:275-279, 2003.

Las cosas mejoran pero con lentitud.

Sin embargo, todavía es un problema la edición de estudios “negativos” sin prestar suficiente atención a una muestra de tamaño suficiente para inferir una conclusión definitiva. En esta área, al igual que en las demás aplicaciones estadísticas de la bibliografía médica, el lector debe interpretar lo que lee y no creer todo.

Más allá de levantar los brazos cuando un estudio con una potencia reducida no detecta un efecto significativo desde el punto de vista estadístico, ¿puede hacer algo el investigador o clínico para aprender de los resultados? Sí. En realidad, en lugar de enfocarse en la lógica de aceptación y rechazo de la comprobación de hipótesis,* es posible intentar calcular la fuerza con la que las observaciones *sugieren* un efecto al calcular la magnitud del supuesto efecto y la incertidumbre del cómputo.† En los capítulos 2, 4 y 5 se establecieron los fundamentos para esta técnica al describir el error estándar y la distribución de *t*. El capítulo siguiente desarrolla con esta base la idea de los límites de confianza.

*Existe otro método que puede emplearse en algunos estudios clínicos para evitar este problema de aceptación-rechazo. En un *estudio clínico secuencial*, los datos se analizan después de agregar a cada sujeto nuevo al estudio y se toma la decisión de a) aceptar la hipótesis del efecto terapéutico ausente, b) rechazar la hipótesis o c) estudiar a otro individuo. Estas pruebas secuenciales permiten lograr el mismo nivel de α y β para determinada magnitud de efecto terapéutico con un grupo más pequeño respecto de los métodos ya descritos. La muestra más pequeña se obtiene a costa de una mayor complejidad de las técnicas estadísticas. Los análisis secuenciales se realizan muchas veces con la utilización repetida de las técnicas estadísticas descritas en este libro, como la prueba de la *t*. Este método es incorrecto puesto que genera valores exagerados de *P*, además de que la aplicación repetida de las pruebas de la *t* (sin la corrección de Bonferroni) produce resultados equivocados cuando se debe realizar un análisis de la varianza. Véase W.J. Dixon y F.J. Massey, *Introduction to Statistical Analysis* (4a. ed.), McGraw-Hill, New York, 1983, cap. 18, “Sequential Analysis,” a manera de introducción al análisis secuencial.

†Un método rápido para usar un paquete estadístico informático con el fin de valorar si un mayor número de casos resolvería un problema de potencia consiste tan sólo en copiar los datos dos veces y efectuar el análisis de nueva cuenta con estos datos. La consecución de resultados menos ambiguos supone que la obtención de más casos (si se asume que los datos son similares a los que ya se obtuvieron) arroja resultados menos ambiguos. Esta técnica no sustituye al análisis formal de la potencia y desde luego no se puede publicar en un artículo científico, pero es una forma fácil de calcular si vale la pena obtener más datos.

PROBLEMAS

- 6-1** Con base en los datos del cuadro 4-2, ¿cómo se encuentra la potencia de una prueba de la t para identificar una diferencia de 50% en el índice cardíaco de la anestesia con halotano y morfina?
- 6-2** ¿De qué tamaño debe ser una muestra para tener 80% de posibilidades de reconocer una diferencia de 25% en el índice cardíaco de la anestesia con halotano y morfina?
- 6-3** A partir de los datos del cuadro 4-2, ¿cómo se encuentra la potencia de los experimentos presentados para identificar un cambio de 25% de la presión media y la resistencia periférica total?
- 6-4** En el problema 3-5 (y de nueva cuenta en el problema 4-4) se decidió que no había suficiente evidencia para concluir que los varones y mujeres que habían sufrido cuando menos una fractura vertebral tenían una densidad ósea vertebral distinta. ¿Cuál es la potencia de esta prueba para detectar una densidad ósea promedio (con $\alpha = 0.05$) en varones 20% menor que la densidad ósea promedio en mujeres?
- 6-5** ¿De qué tamaño se necesita una muestra para tener una seguridad de 90% de que la densidad ósea vertebral de los varones es cuando menos 30% menor que la de las mujeres cuando se desea tener una confianza de 95% en cualquier conclusión de que la densidad ósea vertebral difiere en varones y mujeres?
- 6-6** Con base en los datos del problema 3-2, ¿cómo se encuentra la potencia necesaria para detectar un cambio en el flujo espiratorio medio forzado de 0.25 L/s con una confianza de 95%?
- 6-7** A partir de los datos del problema 3-3, ¿cómo se encuentra la potencia necesaria para detectar una elevación de la HDL de 5 mg/100 ml y 10 mg/100 ml con una confianza de 95%?
- 6-8** ¿De qué tamaño debe ser cada muestra para que la potencia para detectar un cambio de 5 mg/100 ml con una confianza de 95% sea de 80%?
- 6-9** ¿Cuál es la potencia del experimento en el problema 5-4 para reconocer una situación en la que tanto la nefazodona como la psicoterapia inducen una remisión en 33 y 50% de los casos? Suponga que el mismo número de personas recibe el mismo tratamiento que en el problema 5-4. Utilice $\alpha = 0.05$.
- 6-10** ¿De qué tamaño debe ser la muestra del problema 6-9 para alcanzar una potencia de 80%?

Intervalos de confianza

Los métodos estadísticos descritos hasta ahora se diseñaron para decidir si un conjunto de observaciones es consistente o no con determinada hipótesis. Estos métodos arrojan valores de P para calcular la probabilidad de informar que un tratamiento tiene cierto efecto cuando en realidad no lo ejerce y la potencia para calcular la probabilidad de que la prueba identifique un efecto terapéutico de alguna magnitud. Este paradigma no caracteriza el tamaño de la diferencia ni destaca los resultados que no son relevantes desde el punto de vista estadístico (esto es, no tiene un valor de P inferior a 0.05), si bien sugiere que existe cierto efecto. Además, puesto que P no sólo depende de la magnitud del efecto terapéutico sino también del tamaño de la muestra, los experimentos con muestras muy grandes proporcionan con frecuencia valores muy pequeños de P (lo que los investigadores denominan resultados “altamente significativos”) cuando la magnitud del efecto terapéutico es tan pequeña que carece de importancia clínica y científica. Tal y como se describe en el capítulo 6, resulta más informativo no sólo pensar en términos de la perspectiva de aceptación y rechazo en cuanto a la comprobación estadística de las hipótesis, sino también calcular la magnitud del efecto terapéutico y cierta medida de la incertidumbre de ese cálculo.

Este método no es nuevo; se utilizó en el capítulo 2 al definir el error estándar de la media para cuantificar la certeza con la que se puede precisar la media de la población a partir de una muestra. Puesto que la población de todas las medias tiene una distribución más o menos normal, se observó que la media verdadera (y no observada) de la población yace dentro de dos errores estándar de la media de la muestra 95% del tiempo. Esta vez se elaboran las herramientas necesarias para incrementar la precisión de esta aseveración para generalizarla hasta valorar otros problemas, por ejemplo la magnitud de un efecto terapéutico. Los cálculos resultantes se denominan *intervalos de confianza* y también pueden emplearse para comprobar hipótesis.* Este método suministra las mismas conclusiones que las técnicas antes descritas, dado que tan sólo representa una perspectiva distinta de la manera de utilizar conceptos como el error estándar, la t y las distribuciones normales. Los intervalos de confianza también se usan para calcular los límites de valores que comprenden a una proporción específica de los miembros de una población, como el llamado “límite normal” de valores para una prueba de laboratorio.

MAGNITUD DEL EFECTO TERAPÉUTICO CALCULADO COMO LA DIFERENCIA DE DOS MEDIAS

En el capítulo 4 se definió que la prueba de la t era:

$$t = \frac{\text{diferencia de la media de las muestras}}{\text{error estándar de la diferencia en la media de las muestras}}$$

y en seguida se calculó su valor con los resultados observados en un experimento. A continuación se comparó el resultado con el valor t_α que define al último $100\alpha\%$ de los valores posibles de que t ocurra (en ambas ramas) si las dos muestras procedieran de una sola población. Si el valor observado de t fuera mayor que t_α (cuadro 4-1), se informaría que existe una diferencia “significativa desde el punto de vista estadístico” con $P < \alpha$. Tal y como lo muestra la figura 4-5, la distribución de los posibles valores de t tiene una media de cero y es simétrica alrededor de cero, cuando ambas muestras se obtienen a partir de la *misma* población.

*Algunos estadísticos consideran que los intervalos de confianza son mejores para reflexionar sobre los resultados de los experimentos que la comprobación tradicional de hipótesis. Para consultar un resumen de esta perspectiva, véase K.J. Rothman, “A Show of Confidence”, *N. Engl. J. Med.*, **299**:1362-1363, 1978.

Por otro lado, cuando las dos muestras provienen de poblaciones con medias *distintas*, la distribución de los valores de t según los experimentos posibles que comprenden a dos muestras de determinado tamaño *no* se centra en cero; no se sigue la distribución de t . Como lo muestran las figuras 6-3 y 6-5, la distribución real de los valores posibles de t tiene una media distinta de cero que depende de la magnitud del efecto terapéutico. Es posible revisar la definición de t para que se distribuya de acuerdo con la distribución de t en la figura 4-5 *tanto si ejerce un efecto real el tratamiento como si no*. Esta definición modificada de t es:

$$t = \frac{\begin{array}{l} \text{diferencia de las medias de la muestra} \\ - \text{diferencia verdadera de las medias de la población} \end{array}}{\text{error estándar de la diferencia en la media de las muestras}}$$

Nótese que si la hipótesis del efecto terapéutico ausente es correcta, la diferencia de las medias de la población es de cero y esta definición de t se reduce a la utilizada con anterioridad. La aseveración matemática es la siguiente:

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$$

En el capítulo 4 se calculó t a partir de las observaciones y luego se comparó con el valor crítico de un valor “grande” de t con $\nu = n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad para obtener el valor de P . Sin embargo, ahora no es posible emplear este método puesto que no se conocen todos los términos del lado derecho de la ecuación. De manera específica, *se desconoce la diferencia verdadera de los valores promedio de las dos poblaciones* a partir de las cuales se recogieron las muestras, $\mu_1 - \mu_2$. No obstante, se puede utilizar esta ecuación para calcular la magnitud del efecto terapéutico, $\mu_1 - \mu_2$.

En lugar de usar la ecuación para definir t , se selecciona un valor adecuado de t y se emplea la ecuación para calcular $\mu_1 - \mu_2$. El único problema consiste en seleccionar un valor apropiado de t .

Por definición, 100α % de todos los valores posibles de t es más negativo que $-t_\alpha$ o más positivo que $+t_\alpha$. Por ejemplo, sólo 5% de los valores posibles de t se halla fuera del intervalo entre $-t_{0.05}$ y $+t_{0.05}$, donde $t_{0.05}$ es el valor crítico de t que define al último 5% de la distribución de t (tabulado en el cuadro 4-1). Por lo tanto, $100(1 - \alpha)$ % de todos los va-

lores posibles de t se encuentra entre $-t_\alpha$ y $+t_\alpha$. Por ejemplo, 95% de los valores posibles de t se halla entre $-t_{0.05}$ y $+t_{0.05}$.

Cada par de muestras aleatorias obtenidas en el experimento se acompaña de valores distintos de \bar{X}_1 , \bar{X}_2 y $s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$ y 100(1 - α) % de los experimentos posibles que comprenden muestras de determinado tamaño que arrojan valores de t incluidos entre $-t_\alpha$ y $+t_\alpha$. En consecuencia, para 100(1 - α) % de los experimentos posibles:

$$-t_\alpha < \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}} < +t_\alpha$$

Se resuelve esta ecuación para la diferencia verdadera de las medias de la muestra:

$$(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - t_\alpha s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} < \mu_1 - \mu_2 < (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) + t_\alpha s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$$

En otras palabras, la diferencia real de las medias de ambas poblaciones a partir de las cuales se recogieron las muestras se halla dentro de t_α errores estándar de la diferencia de las medias de la muestra de la diferencia observada en las medias de la muestra (t_α tiene $v = n_1 + n_2 - 2$ grados de libertad, del mismo modo como se utilizó la distribución de t para comprobar hipótesis). Este límite se denomina *intervalo de confianza para la diferencia de la media* de 100(1 - α) %. Por ejemplo, el intervalo de confianza de 95% para la diferencia verdadera de las medias de la muestra es:

$$(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - t_{.05} s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} < \mu_1 - \mu_2 < (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) + t_{.05} s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$$

Esta ecuación define el límite que comprende a la diferencia verdadera en la media para 95% de los experimentos posibles en los que se obtienen muestras a partir de dos poblaciones estudiadas.

En virtud de que esta técnica para calcular el intervalo de confianza para la diferencia de dos medias utiliza la distribución de t , se encuentra sujeta a las mismas limitaciones que la prueba de la t . De manera específica, las muestras se deben obtener a partir de poblaciones con una distribución cuando menos aproximadamente normal.*

*También se pueden definir intervalos de confianza para las diferencias en las medias cuando existen varias comparaciones, mediante q y q' en lugar de t . Para obtener una descripción más detallada de estos cálculos, véase J.H. Zar, *Biostatistical Analysis*, 4a. ed., Prentice-Hall, Upper Saddle River, N.J., 1999.

EL DIURÉTICO EFECTIVO

La figura 6-1 muestra las distribuciones de la producción diaria de orina en una población de 200 individuos que reciben placebo o un diurético efectivo. La producción promedio de orina de la población cuando los miembros reciben el placebo es de $\mu_{\text{pla}} = 1\,200$ ml/día. En el caso del fármaco la producción es de $\mu_{\text{med}} = 1\,400$ ml/día. Por lo tanto, el diurético incrementa la producción urinaria un promedio de $\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} = 1\,400 - 1\,200 = 200$ ml diarios. Sin embargo, los investigadores no pueden vigilar a cada miembro de la población y deben calcular la magnitud de este efecto a partir de una serie de muestras de individuos que se mantienen bajo observación mientras reciben placebo o medicamento. La figura 6-1 incluye un par de estas muestras, cada una de 10 personas. Los sujetos que recibieron el placebo tuvieron un gasto urinario promedio de 1 180 ml diarios, y los pacientes sometidos al fármaco tuvieron un gasto urinario promedio de 1 400 ml diarios. Por consiguiente, estas dos muestras sugieren que el medicamento incrementó la producción de orina $\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}} = 1\,400 - 1\,180 = 220$ ml diarios. La variación aleatoria de esta técnica de muestreo suscitó un cálculo distinto de la magnitud del efecto terapéutico del que en realidad se produjo. La sola presentación de esta cifra aislada de 220 ml diarios de aumento del gasto urinario ignora el hecho de que los cálculos del gasto urinario promedio verdadero en las dos poblaciones son inciertos, por lo que existe cierta incertidumbre acerca del cálculo de la diferencia verdadera del gasto urinario. Ahora se emplea el intervalo de confianza para presentar otra descripción de la magnitud del cambio del gasto urinario con el fármaco. Este intervalo describe el cambio promedio que se observa en los individuos incluidos en el experimento y refleja además la incertidumbre que introduce la obtención aleatoria de muestras.

Con el fin de calcular el error estándar de la diferencia de las medias $s_{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}}$ primero se obtiene el cálculo acumulado de la varianza de la población. Las desviaciones estándar de la producción urinaria observada fueron de 245 y 144 ml diarios para los sujetos que recibieron medicamento y placebo, respectivamente. Ambas muestras se componían de 10 personas; por lo tanto:

$$s^2 = \frac{1}{2}(s_{\text{med}}^2 + s_{\text{pla}}^2) = \frac{1}{2}(245^2 + 144^2) = 201^2$$

y

$$s_{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}} = \sqrt{\frac{s^2}{n_{\text{med}}} + \frac{s^2}{n_{\text{pla}}}} = \sqrt{\frac{201^2}{10} + \frac{201^2}{10}} = 89.9 \text{ ml/día}$$

Para calcular el intervalo de confianza de 95% se requiere el valor de $t_{0.05}$ del cuadro 4-1. Puesto que cada muestra contiene $n = 10$ individuos, se utiliza el valor de $t_{0.05}$ que corresponde a $v = 10 + 10 - 2 = 18$ grados de libertad. Con base en el cuadro 4-1, $t_{0.05} = 2.101$.

Ahora es posible calcular el intervalo de confianza de 95% para el cambio promedio de la producción urinaria cuando se administra el fármaco:

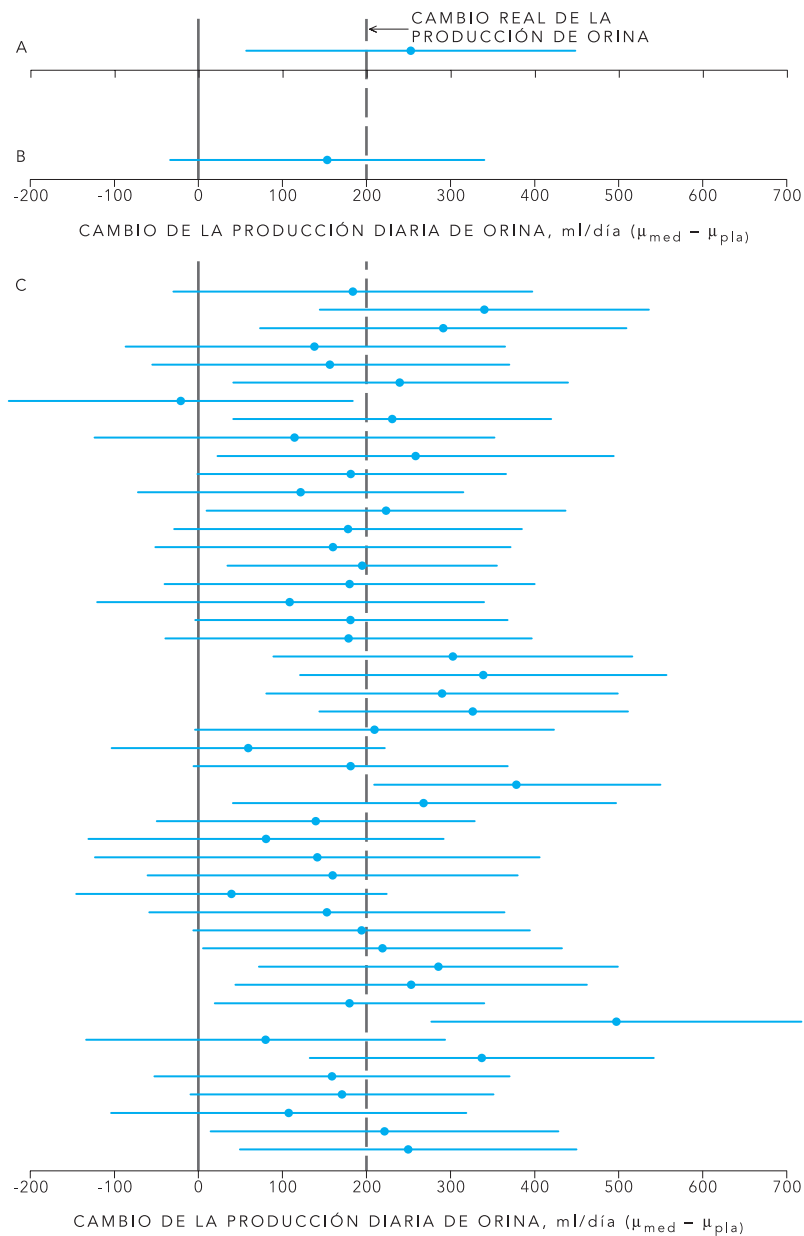
$$\begin{aligned}
 (\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}) \pm t_{0.05} s_{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}} &< \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < (\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}) + t_{0.05} s_{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}} \\
 220 - 2.101(89.9) &< \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < 220 + 2.101(89.9) \\
 31 \text{ ml/día} &< \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < 409 \text{ ml/día}
 \end{aligned}$$

Por consiguiente, a partir de este experimento se consigue una seguridad de 95% de que el fármaco incrementa la producción promedio de orina entre 61 y 439 ml diarios. El *límite* de valores de 61 a 439 es el *intervalo de confianza* de 95% que corresponde a este experimento. Como lo muestra la figura 7-1A, dicho intervalo comprende el cambio real de la producción promedio de orina, $\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} = 200$ ml diarios.

Más experimentos

Desde luego, las muestras de 10 personas seleccionadas en el estudio analizado no tienen nada de especial. Así como los valores de la media de la muestra y la desviación estándar varían con la muestra aleatoria es-

Figura 7-1 **A**, intervalo de confianza de 95% para el cambio que provoca el diurético en la producción de orina con las muestras aleatorias de la figura 6-1. El intervalo contiene el cambio verdadero en la producción de orina, 200 ml/día (representado por la línea punteada). Puesto que el intervalo no incluye cero (representado por la línea continua), es posible concluir que el medicamento incrementa el gasto urinario ($P < 0.05$). **B**, intervalo de confianza de 95% para el cambio de la producción de orina calculado para las muestras aleatorias que se observan en la figura 6-2. Este intervalo incluye el cambio real de la producción de orina (200 ml/día), pero también comprende cero, así que no es posible rechazar la hipótesis del efecto farmacológico ausente (a nivel de 5%). **C**, intervalo de confianza de 95% para otros 48 conjuntos de muestras aleatorias, esto es, experimentos, tomadas de las dos poblaciones de la figura 6-1A. Todos, excepto tres de los 50 intervalos que se muestran en esta figura, comprenden un cambio real en la producción de orina; 5% de todos los intervalos de confianza de 95% no incluye los 200 ml/día. De los 50 intervalos de confianza, 22 abarcan cero, lo que significa que los datos no permiten rechazar la hipótesis de la ausencia de diferencia a nivel de 5%. En estos casos se cometería un error de tipo II. En virtud de que 44% de todos los intervalos de confianza de 95% comprende cero, la probabilidad de detectar un cambio en la producción de orina es de $1 - \beta = 0.56$.



pecífica de los sujetos obtenidos, también el intervalo de confianza que se calcula a partir de las observaciones resultantes varía. (Este fenómeno no resulta sorprendente, puesto que el intervalo de confianza se calcula con base en las medias de la muestra y las desviaciones estándar.) El intervalo de confianza computado corresponde a la muestra aleatoria específica de individuos que se muestra en la figura 6-1. Si se seleccionara *otra muestra aleatoria* de sujetos, por ejemplo los de la figura 6-2, se obtendría un *intervalo de confianza de 95% distinto* para la magnitud del efecto terapéutico.

Las personas seleccionadas al azar para el experimento de la figura 6-2 producen un promedio de 1 216 ml diarios de orina cuando reciben placebo y 1 368 ml diarios en el caso del diurético. Las desviaciones estándar de ambas muestras son de 97 y 263 ml diarios, respectivamente. En estos dos ejemplos, el fármaco incrementó la producción promedio de orina $\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}} = 1\,368 - 1\,216 = 152$ ml diarios. El cálculo acumulado de la varianza de la población es:

$$s^2 = \frac{1}{2} (97^2 + 263^2) = 198^2$$

y en tal caso:

$$s_{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}} = \sqrt{\frac{198^2}{10} + \frac{198^2}{10}} = 89.9 \text{ ml/día}$$

De esta manera, el intervalo de confianza de 95% para el cambio promedio de la producción de orina en la muestra incluida en la figura 6-2 es:

$$\begin{aligned} 150 - 2.101(89.9) &< \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < 152 + 2.101(89.9) \\ -35 \text{ ml/día} &< \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < 339 \text{ ml/día} \end{aligned}$$

Aunque este intervalo difiere del primero ya calculado, también comprende el incremento promedio real de la producción de orina, 200 ml diarios (fig. 7-1B). Si se tomara esta muestra en lugar de la de la figura 6-1, se obtendría una seguridad de 95% de que el fármaco incrementa la producción promedio de orina entre -35 y 339 ml diarios. (Nótese que este intervalo comprende valores negativos, lo que indica que los resultados no permiten excluir la posibilidad de que el fármaco redujo e incrementó la producción promedio de orina. Esta observación constituye

la base para utilizar los intervalos de confianza con el fin de comprobar hipótesis más adelante en este capítulo.) En suma, *el intervalo de confianza de 95% obtenido depende de la muestra aleatoria seleccionada para la observación.*

Hasta ahora se han observado dos intervalos de este tipo que se pueden originar al obtener muestras aleatorias a partir de las poblaciones incluidas en la figura 6-1; existen más de 10^{27} muestras posibles de 10 personas, de manera que hay más de 10^{27} intervalos de confianza de 95%. La figura 7-1C muestra otras 48, calculadas tras seleccionar dos muestras de 10 personas a partir de las poblaciones de individuos que reciben placebo y medicamentos. De los 50 intervalos que aparecen en la figura 7-1, todos excepto tres (alrededor de 5%) incluyen el valor de 200 ml diarios, que es el cambio real en la producción promedio de orina que induce el fármaco.

¿QUÉ SIGNIFICA “CONFIANZA”?

Ahora es posible conferir un significado preciso al término *confianza de 95%*. El intervalo de confianza específico de 95% para determinado conjunto de datos incluye o no la magnitud verdadera del efecto terapéutico, pero al final el 95% de *todos los intervalos posibles de confianza de 95%* comprende la diferencia verdadera de los valores promedio vinculados con el tratamiento. En consecuencia, describe no sólo la magnitud del efecto sino también el grado de certeza con el que puede calcularse la magnitud del efecto terapéutico.

El tamaño del intervalo depende del nivel de confianza que se desea tener sobre el efecto terapéutico verdadero. Puesto que t_α aumenta conforme α disminuye, los intervalos se prolongan al exigir una fracción cada vez mayor de los intervalos posibles de confianza para abarcar al efecto verdadero. Para observar lo anterior se calculan los intervalos de confianza de 90, 95 y 99% para los datos incluidos en la figura 6-1. Para ello sólo se deben sustituir los valores de $t_{0.10}$ y $t_{0.01}$ que corresponden a $\nu = 18$ del cuadro 4-1 para t_α en la fórmula anterior. (Antes ya se resolvió el problema para $t_{0.05}$.)

En el caso de un intervalo de confianza de 90%, $t_{0.10} = 1.734$, de tal manera que el intervalo para las muestras de la figura 6-1 es:

$$250 - 1.734(89.9) < \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < 250 + 1.734(89.9)$$

$$90 \text{ ml/día} < \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < 410 \text{ ml/día}$$

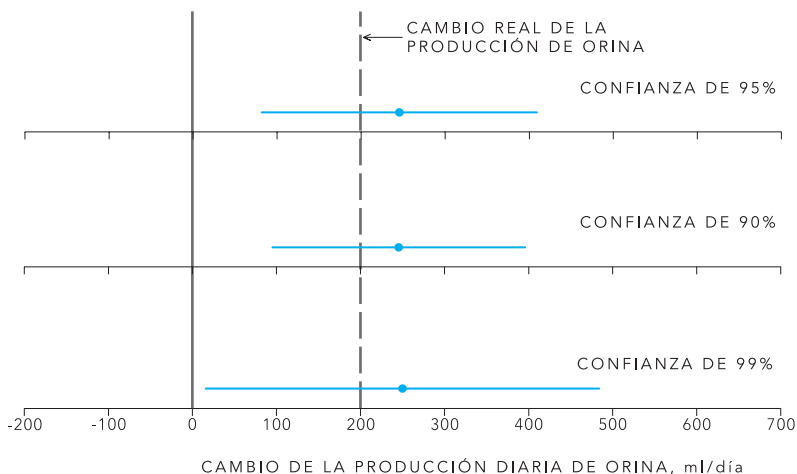


Figura 7-2 El intervalo se ensancha al incrementar el nivel de confianza que desea tener sobre la inclusión del efecto terapéutico verdadero en el intervalo de confianza. Todos los intervalos de confianza de este ejemplo se calcularon a partir de las dos muestras aleatorias recogidas en la figura 6-1. El intervalo de confianza de 90% es más estrecho que el de 95% y el de 99% es más ancho. El cambio real de la producción de orina, 200 ml/día, se indica con la línea punteada.

que, según lo muestra la figura 7-2, es más estrecho que el intervalo de confianza de 95%. ¿Significa esto que ahora los resultados arrojan un cálculo más preciso sobre el efecto terapéutico? No. Si se está dispuesto a aceptar el riesgo de que 10% de los intervalos posibles de confianza no comprenda el cambio verdadero de los valores promedio, es posible continuar con un intervalo más estrecho.

Por otro lado, si se desea especificar un intervalo seleccionado a partir de una población de intervalos de confianza, 99% de los cuales comprende al cambio verdadero en la media de la población, se calcula el intervalo de confianza con $t_{0.01} = 2.552$. El intervalo de confianza de 99% de las muestras de la figura 6-1 es:

$$250 - 2.552(89.9) < \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < 250 + 2.552(89.9)$$

$$21 \text{ ml/día} < \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < 479 \text{ ml/día}$$

Este intervalo es más amplio que los otros dos de la figura 7-2.

En suma, el intervalo de confianza ofrece unos límites que se toman en cuenta con la esperanza de que incluyan al parámetro de interés (en este caso, la diferencia entre dos medias de la población). El nivel de

confianza del intervalo (p. ej., 95, 90 o 99%) ofrece el porcentaje de los intervalos posibles que en realidad incluye al valor verdadero del parámetro. *Determinado* intervalo incluye o no al valor verdadero del parámetro. Infortunadamente, no es posible saber si el intervalo lo comprende. Lo único que puede afirmarse es que la probabilidad de seleccionar un intervalo que no comprende al valor verdadero es pequeña (p. ej., 5, 10 o 1%). Cuanta mayor confianza se quiera de que el intervalo abarca al valor verdadero, más amplio es el intervalo.

LOS INTERVALOS DE CONFIANZA SE PUEDEN UTILIZAR PARA COMPROBAR HIPÓTESIS

Como ya se mencionó, los intervalos de confianza representan otro camino para comprobar las hipótesis estadísticas. Este hecho no resulta sorprendente puesto que se utilizan los mismos elementos, la diferencia de las medias de la muestra, el error estándar de la diferencia de la media de las muestras y el valor de t que corresponde a la mayor fracción α de los posibles valores definidos por la distribución de t con ν grados de libertad.

Para determinar el intervalo de confianza no es posible asegurar dónde radica la diferencia verdadera de la media de la población. Cuando el intervalo de confianza comprende cero, la evidencia obtenida a partir de las observaciones experimentales no basta para descartar la posibilidad de que $\mu_1 - \mu_2 = 0$, esto es, que $\mu_1 = \mu_2$, la hipótesis que comprueba la prueba de la t . Por consiguiente, se ha formulado la regla siguiente:

Si el intervalo de confianza $100(1 - \alpha)$ % de un conjunto de datos incluye cero, no existe evidencia suficiente para rechazar la hipótesis del efecto ausente con una $P < \alpha$. Si el intervalo de confianza no incluye cero, existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis del efecto ausente con $P < \alpha$.

Puede aplicarse esta regla a los dos ejemplos antes descritos. El intervalo de confianza de 95% de la figura 7-1A no comprende cero, de tal modo que se puede informar que el fármaco indujo un cambio relevante desde el punto de vista estadístico en la producción de orina ($P < 0.05$), como se realizó al utilizar la prueba de la t . El intervalo de confianza de 95% de la figura 7-1B comprende cero, de tal forma que la muestra aleatoria (que se ilustra en la fig. 6-2) usada para el cálculo no ofrece suficiente evidencia para rechazar la hipótesis de que el fármaco carece de efecto. Ésta es también la misma conclusión a la que se llegó antes.

De los 50 intervalos de confianza de 95% que se muestran en la figura 7-1, 22 incluyen cero. Por lo tanto, $22/50 = 44\%$ de estas muestras aleatorias no permite afirmar que existe una diferencia con un intervalo de confianza de 95%, esto es, con una $P < 0.05$. Si se observa a todos los intervalos de confianza de 95% calculados para estas dos poblaciones con dos muestras de 10 sujetos se encontraría que 44% comprende cero, lo que significa que no se hallaría una diferencia verdadera, es decir, que se cometería un error de tipo II en 44% de los casos. Por consiguiente, $\beta = 0.44$ y la potencia de la prueba es de 0.56, que corresponde a lo ya encontrado antes (compárese con la fig. 6-4).

El método del intervalo de confianza para comprobar hipótesis ofrece dos ventajas potenciales. Además de rechazar la hipótesis del efecto ausente cuando el intervalo no incluye cero, también proporciona información sobre la magnitud del efecto. En consecuencia, si un resultado es relevante desde el punto de vista estadístico, más bien por el gran tamaño de la muestra que por el gran efecto terapéutico, el intervalo de confianza lo revela. En otras palabras, facilita reconocer efectos que se pueden identificar con confianza, pero que son demasiados pequeños para ser significativos en términos clínicos o científicos.

Por ejemplo, supóngase que es necesario estudiar el valor potencial de un antihipertensivo. Se seleccionan dos muestras de 100 personas cada una y se administra placebo a un grupo y medicamento al otro. Este último muestra una presión media diastólica de 81 mmHg y una desviación estándar de 11 mmHg; el grupo testigo (placebo) tiene una presión media de 85 mmHg y una desviación estándar de 9 mmHg. ¿Concuerdan estos datos con la hipótesis según la cual la presión diastólica en las personas que reciben medicamento y placebo es similar? Para responder a esta pregunta se emplean los datos y se lleva a cabo una prueba de la t . El cálculo acumulado de la varianza es el siguiente:

$$s^2 = \frac{1}{2} (11^2 + 9^2) = 10^2 \text{ mmHg}^2$$

de manera que:

$$t = \frac{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}}{s\sqrt{\bar{X}_{\text{med}} - \bar{X}_{\text{pla}}}} = \frac{81 - 85}{\sqrt{(10^2/100) + (10^2/100)}} = -2.83$$

Este valor es más negativo que -2.61 , que es el valor crítico de t que define al último 1% de la distribución de t con $\nu = 2(n - 1) = 198$ grados de libertad (según el cuadro 4-1). Por lo tanto, se concluye que el fármaco reduce la presión diastólica ($P < 0.01$).

Empero, ¿este resultado es significativo desde el punto de vista clínico? Para saberlo se calcula el intervalo de confianza de 95% para la diferencia media de la presión diastólica entre los sujetos que recibieron placebo y medicamento. Puesto que la $t_{0.05}$ para 198 grados de libertad es (según el cuadro 4-1) de 1.973, el intervalo de confianza es:

$$\begin{aligned} -4 - 1.973(1.42) &< \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < -4 + 1.973(1.42) \\ -6.9 \text{ mmHg} &< \mu_{\text{med}} - \mu_{\text{pla}} < -1.2 \text{ mmHg} \end{aligned}$$

En otras palabras, es posible tener una seguridad de 95% de que el fármaco reduce la presión arterial entre 1.2 y 6.9 mmHg. Este efecto no es de gran magnitud, en especial si se compara con las desviaciones estándar de las presiones arteriales observadas en cada muestra, que se aproximan a 10 mmHg. Por lo tanto, aunque el medicamento reduce al parecer la presión arterial en promedio, al examinar el intervalo de confianza se puede advertir que la magnitud del efecto no es muy notable. El valor tan pequeño de P reflejó más bien el tamaño de la muestra que la cuantía del efecto sobre la presión arterial.

Este ejemplo también destaca la importancia de examinar no sólo los valores de P , sino también la *magnitud* del efecto terapéutico al compararlo con la variabilidad en cada grupo terapéutico. Por lo general, esta comparación exige convertir los errores estándar de la media en desviaciones estándar y multiplicarlos por la raíz cuadrada del tamaño de la muestra. Este paso demuestra a menudo que los estudios clínicos tienen un interés potencial al dilucidar ciertos mecanismos fisiológicos, pero escaso valor para diagnosticar o tratar a determinado paciente por las variaciones interpersonales.

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA DE POBLACIÓN

La técnica antes descrita se puede usar para calcular un intervalo de confianza para la media de población a partir de la cual se obtiene la muestra. El intervalo resultante es el origen de la regla, descrita en el capítulo 2,

según la cual la media verdadera (y no observada) de la población original se halla dentro de dos errores estándar de la media de población para 95% de las muestras posibles.

Los intervalos de confianza calculados hasta ahora se basan en lo siguiente:

$$t = \frac{\text{diferencia de las medias de la muestra} - \text{diferencia de las medias de la población}}{\text{error estándar de la diferencia de las medias de la muestra}}$$

que sigue la distribución de t . También es posible demostrar que:

$$t = \frac{\text{media de la muestra} - \text{media de la población}}{\text{error estándar de la media}}$$

que sigue la distribución de t . El equivalente matemático es el siguiente:

$$t = \frac{\bar{X} - \mu}{s_{\bar{X}}}$$

Se puede calcular el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha) \%$ para la media de la población tras obtener el valor de t_{α} , que corresponde a $\nu = n - 1$ grados de libertad, donde n constituye el tamaño de la muestra. Hay que sustituir este valor por t en la ecuación y resolver μ (como se hizo antes para $\mu_1 - \mu_2$).

$$\bar{X} - t_{\alpha} s_{\bar{X}} < \mu < \bar{X} + t_{\alpha} s_{\bar{X}}$$

La interpretación del intervalo de confianza para la media es análoga a la interpretación del intervalo de confianza para la diferencia de dos medias: se puede usar toda muestra aleatoria posible de tamaño determinado para calcular, por ejemplo, un intervalo de confianza de 95% para la media de la población y este mismo porcentaje (95%) de todos los intervalos incluye la media verdadera de la población.

Es común aproximar el intervalo de confianza de 95% a la media de la muestra más o menos el doble del error estándar de la media, puesto que los valores de $t_{0.05}$ se aproximan a dos para las muestras de tamaño mayor de 20 (véase el cuadro 4-1). Esta regla subestima el tamaño del

intervalo de confianza para la media, sobre todo cuando las muestras son pequeñas en la investigación biomédica.

TAMAÑO DEL EFECTO TERAPÉUTICO CALCULADO COMO LA DIFERENCIA DE DOS ÍNDICES O PROPORCIONES

Resulta fácil generalizar las técnicas que acaban de describirse para calcular intervalos de confianza para índices y proporciones. En el capítulo 5 se empleó la estadística:

$$z = \frac{\text{diferencia de proporciones de la muestra}}{\text{error estándar de la diferencia de proporciones}}$$

para comprobar la hipótesis de que las proporciones observadas de los episodios en dos muestras concuerdan con la hipótesis según la cual el suceso tuvo lugar con la misma frecuencia en ambas poblaciones. Se puede demostrar que incluso cuando las dos poblaciones tienen distintas proporciones de miembros con el atributo, la razón:

$$z = \frac{\begin{array}{l} \text{diferencia de proporciones de la muestra} \\ - \text{diferencia de proporciones de la población} \end{array}}{\text{error estándar de la diferencia de las proporciones de la muestra}}$$

tiene una distribución casi normal siempre y cuando las muestras sean de tamaño suficiente.

Si p_1 y p_2 son las proporciones reales de los miembros de cada población con el atributo y si los cálculos correspondientes a partir de las muestras son \hat{p}_1 y \hat{p}_2 , respectivamente:

$$z = \frac{(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) - (p_1 - p_2)}{s_{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}}$$

Esta ecuación se usa para definir el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)\%$ para la diferencia de las proporciones al sustituir z_α por z en esta ecuación y resolverla como ya se mostró; z_α es el valor que define a la

última proporción α de los valores en la distribución normal;* muchas veces se utiliza $z_\alpha = z_{0.05} = 1.960$, puesto que define al intervalo de confianza de 95%. Por consiguiente:

$$(\hat{p}_1 - p_2) - z_\alpha s_{\hat{p}_1 - \hat{p}_2} < p_1 - p_2 < (\hat{p}_1 - p_2) + z_\alpha s_{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}$$

para $100(1 - \alpha)$ por ciento de los ejemplos posibles.

Diferencia de la mortalidad por la anestesia utilizada en la operación de corazón abierto

En el capítulo 5 se comprobó la hipótesis que asegura que los índices de mortalidad en la anestesia con halotano y morfina son similares. ¿Cuál es el intervalo de confianza de 95% para la diferencia en el índice de mortalidad para estos dos fármacos?

Los índices de mortalidad observados con estos dos anestésicos fueron de 13.1% (8 de 61 sujetos) y 14.9% (10 de 67 individuos). Por lo tanto, la diferencia de los índices de mortalidad es de $\hat{p}_{\text{hlo}} - \hat{p}_{\text{mor}} = 0.131 - 0.15 = -0.020$ y el error estándar de la diferencia, basado en un cálculo acumulado de la proporción de los pacientes que murieron, es de:

$$\begin{aligned}\hat{p} &= \frac{8 + 10}{61 + 67} = 0.14 \\ s_{\hat{p}_{\text{hlo}} - \hat{p}_{\text{mor}}} &= \sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p}) \left(\frac{1}{n_{\text{hlo}}} + \frac{1}{n_{\text{mor}}} \right)} \\ &= \sqrt{0.14(1 - 0.14) \left(\frac{198^2}{10} + \frac{198^2}{10} \right)} = 0.062 = 6.2\%\end{aligned}$$

*Esta cifra se obtiene a partir de una tabla t , por ejemplo el cuadro 4-1, y se toma el valor correspondiente de t a un número infinito de grados de libertad.

En consecuencia, el intervalo de confianza de 95% para la diferencia de los índices de mortalidad es de:

$$\begin{aligned}
 (\hat{p}_{\text{hlo}} - \hat{p}_{\text{mor}}) - z_{0.05} s_{\hat{p}_{\text{hlo}} + \hat{p}_{\text{mor}}} &< p_{\text{hlo}} - p_{\text{mor}} < (\hat{p}_{\text{hlo}} - \hat{p}_{\text{mor}}) + z_{0.05} s_{\hat{p}_{\text{hlo}} + \hat{p}_{\text{mor}}} \\
 -0.020 - 1.960(0.062) &< p_{\text{hlo}} - p_{\text{mor}} < -0.020 + 1.960(0.062) \\
 -0.142 &< p_{\text{hlo}} - p_{\text{mor}} < 0.102
 \end{aligned}$$

Es posible estar 95% seguros de que la diferencia verdadera en el índice de mortalidad se halla entre 14.2% para la morfina y 10.2% para el halotano.* Puesto que el intervalo de confianza incluye cero, no existe evidencia suficiente para rechazar la hipótesis de que ambos anestésicos se acompañan del mismo índice de mortalidad. Además, el intervalo de confianza gira en torno de ambos lados del cero, lo que ni siquiera sugiere que un medicamento sea superior al otro.

Diferencia de la trombosis con ácido acetilsalicílico en los individuos sometidos a hemodiálisis

En el capítulo 5 también se describió que la administración de dosis reducidas de ácido acetilsalicílico a individuos sometidos con regularidad a diálisis renal reduce la proporción de personas que desarrollan trombosis. De los sujetos sometidos a placebo, 72% desarrolló trombosis, pero sólo 32% de los que recibieron ácido acetilsalicílico. Con base en esta información sola, se publicaría que el ácido acetilsalicílico redujo 40% la proporción de individuos con trombosis. ¿Cuál es el intervalo de confianza de 95% en este caso?

El error estándar de la diferencia en la proporción de pacientes que desarrollaron trombosis es de 0.15 (con base en el cap. 5). Por lo tanto, el intervalo de confianza de 95% para la diferencia verdadera en la proporción de pacientes que desarrolló trombosis es:

$$\begin{aligned}
 0.40 - 1.96(0.15) &< p_{\text{pla}} - p_{\text{a ace}} < 0.40 + 1.96(0.15) \\
 0.11 &< p_{\text{pla}} - p_{\text{a ace}} < 0.69
 \end{aligned}$$

*Para incluir la corrección de Yates, se amplían los extremos superior e inferior del intervalo de confianza en $1/2(1/n_{\text{hlo}} + 1/n_{\text{mor}})$.

Es posible estar 95% seguros de que el ácido acetilsalicílico reduce el índice de trombosis entre 11 y 69% más que el placebo.

¿Qué tan negativo es un estudio clínico “negativo”?

En el capítulo 6 se describió el análisis de 71 estudios clínicos aleatorizados en los que no se demostró una mejoría significativa desde el punto de vista estadístico en el resultado clínico (mortalidad, complicaciones o número de pacientes que no mejoró, según fuera el estudio). En la mayor parte de estos estudios el número de sujetos era suficiente para tener la potencia suficiente y estar seguros de que la falta de identificación de un efecto terapéutico no se debía al tamaño insuficiente de la muestra. Para averiguar qué tan consistentes son los resultados con la hipótesis del efecto terapéutico ausente, se examinan los intervalos de confianza de 90% para la proporción de casos “exitosos” (la definición de éxito varió de acuerdo con el estudio) en los 71 estudios clínicos. En la figura 7-3 se muestran estos intervalos de confianza.

Todos los intervalos de confianza incluyen cero, así que no es posible descartar la posibilidad de que los tratamientos no tuvieran efecto alguno. Pese a ello, nótese que algunos de los estudios clínicos también son consistentes con la posibilidad de que los tratamientos mejoraran el índice de éxitos. Recuérdese que aunque se puede estar 90% seguros de que el cambio verdadero en la proporción del éxito se halla en el intervalo, en realidad puede encontrarse en cualquier sitio. ¿Esto prueba que algunos de los tratamientos mejoran el resultado clínico? No. Lo importante es que la confianza con la que se afirma que no se produjo efecto terapéutico alguno es a menudo igual a la confianza con la que se asevera que el tratamiento indujo una mejoría considerable. A pesar de que el tamaño y la ubicación del intervalo de confianza no se pueden utilizar como parte de un argumento estadístico formal para probar que el tratamiento tuvo efecto alguno, desde luego ayuda a buscar las tendencias que acusan los resultados.

Metaanálisis

La solución ideal para evitar el problema descrito consiste en llevar a cabo un estudio grande y potente que suministre cálculos sobre el tamaño del efecto con un intervalo de confianza estrecho, pero esto no siempre es posible, sea por limitaciones prácticas (como la incapacidad para

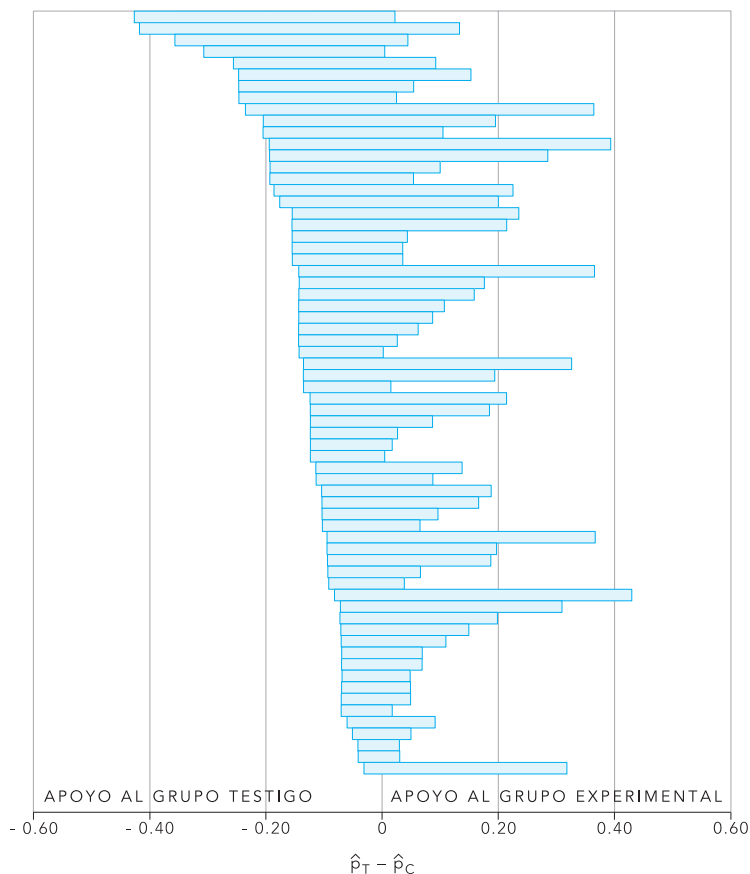


Figura 7-3 Intervalos de confianza de 90% para 71 estudios clínicos negativos. Puesto que todos los intervalos comprenden cero, no existe suficiente evidencia que demuestre que el índice de éxito difiera en los grupos testigos y experimentales. No obstante, los resultados también concuerdan con la observación de que el tratamiento mejoró el índice de éxito en muchos de los estudios. Si bien este estudio se llevó a cabo en 1978, con base en los estudios clínicos realizados con anterioridad, el problema de inferir conclusiones negativas con base en estudios clínicos con potencia insuficiente persiste hasta el siglo XXI. (Tomado de la fig. 2 de J. A. Freiman, T. C. Chalmers, H. Smith, Jr., y R. R. Keubler, "The Importance of Beta, the Type II Error and Sample Size in the Design and Interpretation of the Randomized Control Trial: Survey of 71 'Negative' Trials," *N. Engl. J. Med.*, **299**:690–694, 1978.)

reclutar a suficientes sujetos en la institución que lleva a cabo el estudio) o económicas. Por fortuna, existe un método que posibilita combinar los resultados de varios estudios similares con el fin de obtener un solo cálculo del efecto e integra toda la información disponible.

Este método, conocido como *metaanálisis*, es en esencia una técnica para acumular los resultados de varios estudios como si se tratara de un solo estudio más grande.* El tamaño efectivo de la muestra aumenta al combinar estos estudios, así que el intervalo de confianza se reduce y la potencia del análisis combinado se incrementa. Estos dos efectos crean una situación en la que se puede tener mayor seguridad sobre las conclusiones positivas y negativas que al analizar cada estudio por separado.

La figura 7-4 muestra los resultados de 18 estudios sobre el riesgo relativo de padecer una cardiopatía al tener contacto regular con el tabaquismo secundario (que se define como la persona que no fuma pero que cohabita o trabaja con un fumador), en comparación con las personas que no tienen ese contacto. Cada línea en la parte superior de la figura 7-4 representa los resultados de uno de los estudios. Los puntos representan el riesgo observado en cada estudio y las líneas abarcan el intervalo de confianza de 95% para cada estudio. No resulta sorprendente observar que la magnitud del efecto en cada estudio varía (por el proceso de aleatorización de las muestras inherente al realizar cualquier cálculo con una muestra). Varios intervalos de confianza excluyen un riesgo relativo de 1.0, lo que significa que en estos estudios se encontró una elevación relevante desde el punto de vista estadístico del riesgo de padecer una cardiopatía con el tabaquismo secundario. Al mismo tiempo, varios de los estudios arrojaron intervalos de confianza que incluían 1.0, lo que significa que no se puede concluir que el tabaquismo secundario incrementa el riesgo de padecer una cardiopatía con base sólo en los estudios incluidos. Nótese también que los intervalos de confianza son amplios en numerosos estudios por las muestras tan pequeñas.

El cálculo en la parte inferior de la figura 7-4 muestra los resultados que se obtienen al combinar los estudios con un metaanálisis. A pesar de que algunos de los 18 estudios sobre el riesgo cardíaco del tabaquis-

*Los cálculos y las limitaciones de los metaanálisis rebasan los intereses de este libro. Para obtener mayores detalles sobre la manera como realizar un metaanálisis véase, Diana B. Petitti, *Meta-analysis, Decision Analysis, and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*, 2a. ed. New York: Oxford University Press, 2000.

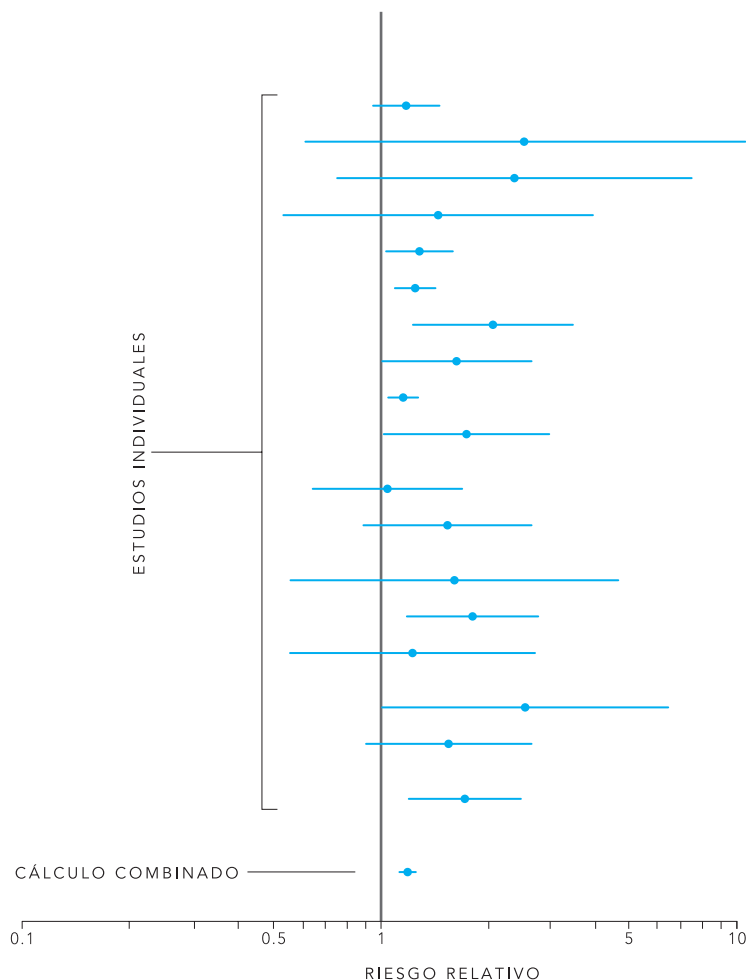


Figura 7-4 Metaanálisis de 18 estudios sobre el riesgo relativo de desarrollar un trastorno cardíaco por tabaquismo secundario en el que se obtiene un solo cálculo del riesgo con un intervalo de confianza mucho más estrecho que el de cualquier otro estudio individual. Este cálculo del riesgo es más preciso puesto que se basa en información de los 18 estudios, de manera que el tamaño de la muestra es mucho mayor que el de cada estudio individual. (Adaptado a partir de J. He, S. Vupputuri, K. Allen, M. R. Prerost, J. Hughes, and P. K. Whelton, "Passive Smoking and the Risk of Coronary Heart Disease-A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies," *N. Engl. J. Med.* **340**:920-926, 1999. Used by permission.)

mo secundario tenían el tamaño suficiente para ser significativos desde el punto de vista estadístico (a nivel de 0.05), el cómputo combinado de un riesgo relativo de 1.25 y el intervalo de confianza estrecho (de 1.17 a 1.25) significa que es posible estar bastante seguros al concluir que el riesgo cardíaco es mayor en los individuos sometidos a tabaquismo secundario. Este cálculo se basa en los resultados de los 18 estudios, así que el tamaño efectivo de la muestra es bastante mayor que el de cualquier estudio individual, razón por la cual el intervalo de confianza de 95% para el cálculo combinado de la magnitud del efecto es mucho más estrecho respecto de cada estudio particular.

Pese a que no es perfecto, el metaanálisis se ha convertido en una herramienta importante para combinar información de varios estudios similares y resolver la falta de potencia suficiente de los estudios individuales con el fin de conseguir un mayor grado de confianza al alcanzar conclusiones negativas.

INTERVALO DE CONFIANZA PARA ÍNDICES Y PROPORCIONES

Es posible utilizar la distribución normal para calcular intervalos de confianza aproximados para las proporciones que se obtienen a partir de observaciones, siempre que el tamaño de la muestra sea suficiente para que la aproximación sea más o menos precisa.* Cuando no es posible emplear esta aproximación, se calculan los intervalos de confianza exactos con base en la distribución binomial. No se abundará en los detalles informáticos de esta técnica, pero se presentan los resultados necesarios en forma gráfica puesto que los artículos presentan a menudo sus resultados con base en un pequeño número de sujetos. Examinar los intervalos de confianza en lugar de la proporción sola observada de pacientes con determinado atributo es en particular útil al considerar estos estudios, ya que un cambio en un *solo paciente* de un grupo a otro establece una gran diferencia en la proporción observada de sujetos con el atributo de interés.

Así como existía un método análogo para utilizar la distribución de la t con la finalidad de relacionar la diferencia de las medias y el interva-

*Como se describe en el capítulo 5, $n\hat{p}$ y $n(1 - \hat{p})$ deben ser mayores de cinco, mientras que \hat{p} es la proporción de la muestra observada que posee el atributo de interés.

lo de confianza para una sola media de la muestra, es posible demostrar que si el tamaño de la muestra es suficiente:

$$z = \frac{\text{proporción observada} - \text{proporción verdadera}}{\text{error estándar de la proporción}}$$

En otras palabras:

$$z = \frac{\hat{p} - p}{s_{\hat{p}}}$$

sigue una distribución más o menos normal (en el cuadro 6-4). De esta manera, se puede utilizar esta ecuación para definir el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha) \%$ para la proporción verdadera p con:

$$\hat{p} - z_{\alpha} s_{\hat{p}} < p < \hat{p} + z_{\alpha} s_{\hat{p}}$$

Calidad de la evidencia utilizada como base para las acciones destinadas a mejorar la prescripción de antibióticos en los hospitales

Pese a los numerosos esfuerzos por controlar el uso de antibióticos y fomentar una buena prescripción, los médicos los recetan aún de modo incorrecto, lo que contribuye no sólo a incrementar los costos de la medicina sino también al surgimiento de bacterias resistentes a los antibióticos. En 1999, la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* y el *Hospital Infection Society* reunieron a un grupo especial para tratar de corregir el problema de la prescripción de antibióticos en los hospitales.* Llevaron a cabo una búsqueda exhaustiva en la bibliografía y encontraron 306 artículos que trataban sobre las recomendaciones para administrar antibióticos. A continuación aplicaron los criterios de calidad de la *Cochrane Collaboration*, un esfuerzo internacional que fomenta la revisión sistemática y de alta calidad de las publicaciones y encontraron que 91 de los artículos satisfacían los criterios mínimos de inclusión para una revisión de *Cochrane*. ¿Cuál es el intervalo de confianza de 95% para la fracción de artículos que satisfizo estos criterios de calidad?

*C. Ramsay, E. Brown, G. Hartman, y P. Davey, "Room for Improvement: a Systematic Review of the Quality of Evaluations to Improve Hospital Antibiotic Prescribing", *J. Antimicrob. Chemother.* 52:764-771, 2003.

La proporción de artículos aceptables es $\hat{p} = 91/306 = 0.297$ y el error estándar de la proporción:

$$s_{\hat{p}} = \sqrt{\frac{0.297(1 - 0.297)}{306}} = 0.026$$

Por lo tanto, el intervalo de confianza de 95 para la proporción de artículos aceptables es de:

$$0.297 - 1.960(0.026) < p < 0.297 + 1.960(0.026)$$

$$0.246 < p < 0.348$$

En otras palabras, con base en este ejemplo es posible tener una seguridad de 95% de que la proporción verdadera de artículos sobre los principios para prescribir antibióticos que cumplieron los criterios de *Cochrane* era de 26 a 35%.

Intervalos exactos de confianza para índices y proporciones

Cuando el tamaño de una muestra o la proporción observada son demasiado pequeños para que el intervalo aproximado de confianza basado en la distribución normal sea confiable debe calcularse el intervalo de confianza basado en la distribución teórica exacta de una proporción, que es la *distribución binomial*.* En la bibliografía médica surgen con frecuencia resultados basados en muestras pequeñas con un índice de sucesos observados reducido, por lo que se presentan los resultados del cálculo de los intervalos de confianza mediante la distribución binomial.

Un ejemplo servirá para ilustrar la manera como el procedimiento se puede desintegrar cuando $n\hat{p}$ es menor que cinco. Supóngase que un cirujano asegura que ha practicado 30 operaciones sin sufrir una sola complicación. El índice de complicaciones \hat{p} es de $0/30 = 0\%$ para los 30 pacientes intervenidos. Aunque esta cifra sea impresionante, es muy poco probable que el cirujano opere siempre sin hallar una sola complicación, de manera que el hecho de que $\hat{p} = 0$ refleja tal vez un poco de

*La razón por la que se utiliza la distribución normal aquí y en el capítulo 5 es que para una muestra de tamaño suficiente la diferencia entre la distribución binomial y la normal es mínima. El resultado es una consecuencia del teorema del límite central, descrito en el capítulo 2.

buena suerte en los individuos seleccionados al azar operados durante el periodo en cuestión.

Para obtener un mejor cómputo de p , que es el índice verdadero de complicaciones del cirujano, se calcula el intervalo de confianza de 95% para p .

Aplíquese la técnica. Puesto que $\hat{p} = 0$:

$$s_{\hat{p}} = \sqrt{\frac{\hat{p}(1 - \hat{p})}{n}} = \sqrt{\frac{0(1 - 0)}{30}} = 0$$

y el intervalo de confianza de 95% se extiende de cero a cero. Este resultado no tiene sentido. Es imposible que un cirujano no tenga *jamás* una complicación. Desde luego, la aproximación es insostenible.

La figura 7-5 ofrece una proyección gráfica de los intervalos de confianza de 95% para las proporciones. Los límites superior e inferior se leen en el eje vertical mediante un par de curvas que corresponden al tamaño de la muestra n utilizada para estimar \hat{p} en el punto del eje horizontal que corresponde a la \hat{p} observada. Para el cirujano $\hat{p} = 0$ y $n = 30$, de tal forma que el intervalo de confianza de 95% para el índice verdadero de complicaciones se extiende de cero a 0.10. En otras palabras, es posible estar 95% seguros de que el índice verdadero de complicaciones, con base en los 30 casos observados, es de 0 a 10%.

Ahora supóngase que el cirujano tuvo una sola complicación. La $\hat{p} = 1/30 = 0.033$ y:

$$s_{\hat{p}} = \sqrt{.033(1 - .033)/30} = .033$$

de modo que el intervalo de confianza de 95% para el índice verdadero de complicaciones, según el método de aproximación, es:

$$\begin{aligned} .33 - 1.96(.033) &< p < .33 + 1.96(.033) \\ -.032 &< p < .098 \end{aligned}$$

Hay que considerar un momento este resultado. Es imposible que un cirujano tenga un índice *negativo* de complicaciones.

La figura 7-5 revela el intervalo exacto de confianza, de cero a 0.13, o de 0 a 13%.* Este intervalo de confianza es similar al que se obtuvo

*Cuando no se observan “fracasos”, el extremo superior del intervalo de confianza de 95% para el índice verdadero de fracasos se aproxima a $3/n$, donde n es el tamaño de la muestra. Para mayores detalles sobre la interpretación de los resultados cuando no existen “fracasos” véase J.A. Hanley y A. Lippman-Hand, “If Nothing Goes Wrong, is Everything All Right? Interpreting Zero Numerators”, *JAMA* **249**:1743-1745, 1983.

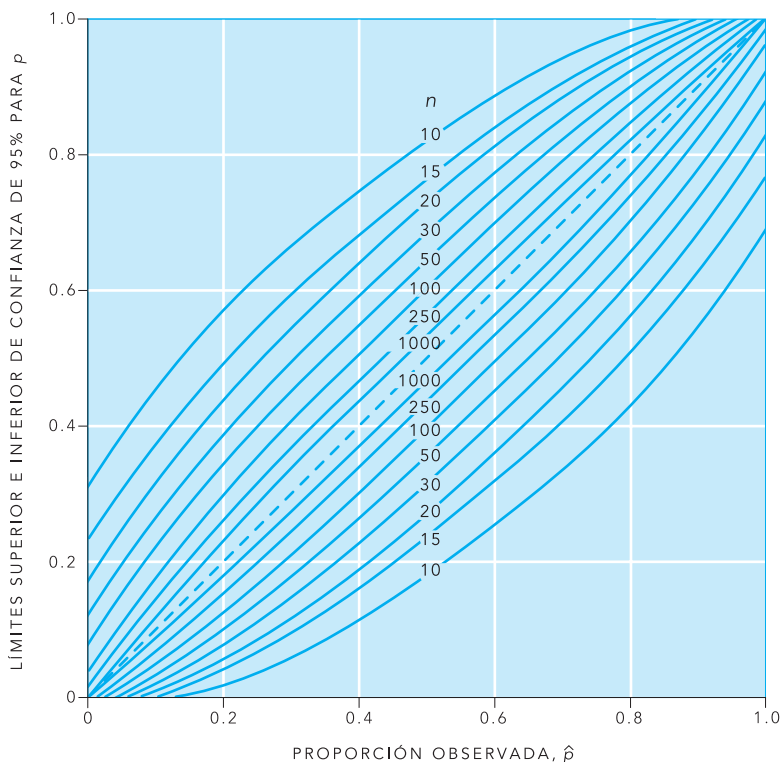


Figura 7-5 Representación gráfica de los intervalos de confianza de 95% (con base en la distribución binomial) para la proporción de la población. Para interpretar esta gráfica se observan ambos límites de las líneas definidas por el tamaño de la muestra en el punto del eje horizontal en la proporción de la muestra con el atributo de interés \hat{p} . (Adaptado de C. J. Clopper y E. S. Pearson, "The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial," *Biometrika*, **26**:404, 1934.)

cuando no había complicaciones, como debe ser, puesto que la diferencia real entre la ausencia de complicaciones y una sola complicación en una muestra tan pequeña es mínima.

Obsérvese cuán importante es el tamaño de la muestra, en especial cuando es pequeña. Si el cirujano presumiera que el índice de complicaciones es de cero basado tan sólo en 10 casos, ¿el intervalo de confianza de 95% para el índice verdadero de complicaciones se extendería de cero a 33%!

INTERVALOS DE CONFIANZA PARA RIESGO RELATIVO Y COCIENTE DE POSIBILIDADES*

El riesgo relativo y el cociente de posibilidades son razones, de manera que la distribución de los valores de estas estadísticas no es normal. Sin embargo, los logaritmos de estas razones sí poseen una distribución normal, por lo que pueden usarse métodos similares a los de las proporciones con los logaritmos de los riesgos negativos y los cocientes de posibilidades y luego invertir los resultados para obtener la escala original. Por convención, los estadísticos y epidemiólogos emplean los logaritmos naturales para estos cálculos.[†] Mediante la anotación del cuadro 5-14, el logaritmo natural del riesgo relativo, $\ln RR$, tiene una distribución normal con error estándar de:

$$s_{\ln RR} = \sqrt{\frac{1 - a/(a+b)}{a} + \frac{1 - c/(c+d)}{c}}$$

Por lo tanto, el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)$ por ciento para el logaritmo natural de la población verdadera $\ln RR_{\text{verd}}$ es:

$$\ln RR - z_{\alpha} s_{\ln RR} < \ln RR_{\text{verd}} < \ln RR + z_{\alpha} s_{\ln RR}$$

De nueva cuenta se convierten estos cálculos a las unidades originales tras aplicar la función exponencial a las cifras de esta ecuación para obtener:

$$e^{\ln RR - z_{\alpha} s_{\ln RR}} < RR_{\text{verd}} < e^{\ln RR + z_{\alpha} s_{\ln RR}}$$

Por consiguiente, puede comprobarse la hipótesis nula según la cual el RR verdadero = 1, esto es, que el tratamiento (o factor de riesgo) no tuvo efecto alguno, al calcular este intervalo de confianza y buscar si incluye 1.0.

Asimismo, el logaritmo natural del cociente de posibilidades, OR , tiene una distribución normal. Mediante la anotación del cuadro 5-15, el error estándar es:

$$s_{\ln OR} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

*En un curso de introducción se puede omitir esta sección sin perder la continuidad.

[†]El logaritmo natural tiene la base $e = 2.71828 \dots$ en lugar de 10, que constituye la base del logaritmo común. Puesto que e es la base, el logaritmo natural y las funciones exponenciales son *inversas*, esto es, $e^{\ln x} = x$ y $\ln e^x = x$.

y el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)$ por ciento para el cociente verdadero de posibilidades es:

$$e^{\ln RR - z_{\alpha} s_{\ln OR}} < OR_{\text{verd}} < e^{\ln RR + z_{\alpha} s_{\ln OR}}$$

Este intervalo de confianza también se usa para comprobar la hipótesis nula de que el OR verdadero = 1, es decir, que el contacto con el factor de riesgo no incrementa la probabilidad de padecer la enfermedad.

Diferencia de la trombosis con ácido acetilsalicílico en individuos sometidos a hemodiálisis

En este capítulo se ha utilizado el intervalo de confianza para comprobar la hipótesis nula según la cual no existe diferencia en la probabilidad de padecer trombosis en los sujetos que reciben ácido acetilsalicílico o un placebo. También es posible comprobar esta hipótesis al examinar el riesgo relativo de padecer trombosis en este estudio clínico. En el capítulo 5 se calculó que el riesgo relativo de padecer trombosis era de 0.44 en las personas que reciben ácido acetilsalicílico en comparación con los sujetos que ingieren un placebo. Con base en los datos del cuadro 5-1, que muestra que $a = 6$, $b = 13$, $c = 18$ y $d = 7$, se calcula que el error estándar de $\ln RR$ es:

$$s_{\ln RR} = \sqrt{\frac{1 - 6/(6 + 13)}{6} + \frac{1 - 18/(18 + 7)}{18}} = .360$$

Para calcular el intervalo de confianza de 95% se observa que $z_{0.05} = 1.960$ y se computa:

$$e^{\ln 0.44 - 1.960 \times 0.360} < RR_{\text{verd}} < e^{\ln 0.44 + 1.960 \times 0.360}$$

$$e^{-1.527} < RR_{\text{verd}} < e^{-0.115}$$

$$0.22 < RR_{\text{verd}} < 0.89$$

En consecuencia, es posible estar 95% seguros de que el riesgo relativo verdadero de padecer trombosis en los individuos que reciben ácido acetilsalicílico y no placebo es de 0.22 a 0.89. Estos límites no incluyen uno, así que se infiere que el ácido acetilsalicílico modifica de manera significativa el riesgo de padecer trombosis y la previene.

Tabaquismo pasivo y cáncer de mama

Se puede calcular el intervalo de confianza para el cociente de posibilidades de una mujer premenopáusica sometida a tabaquismo secundario que desarrolla cáncer mamario por medio de los datos del cuadro 5-16. Para calcular el intervalo de confianza de 95% para este cociente de posibilidades se advierte que el cociente observado de posibilidades es de 2.91 y, con base en el cuadro 5-16, a 5 50, b 5 14, c 5 43 y d 5 35. Por consiguiente:

$$s_{\ln OR} = \sqrt{\frac{1}{50} + \frac{1}{14} + \frac{1}{43} + \frac{1}{35}} = .378$$

y, por lo tanto:

$$e^{\ln 2.91 - 1.960 \times 0.378} < OR_{\text{verd}} < e^{\ln 2.91 + 1.960 \times 0.378}$$

$$e^{0.327} < OR_{\text{verd}} < e^{1.809}$$

$$1.39 < OR_{\text{verd}} < 6.10$$

De esta manera, es posible estar 95% seguros de que el cociente verdadero de posibilidades se encuentra entre 1.39 y 6.10. El intervalo de confianza de 95% del riesgo relativo verdadero no incluye uno, de tal modo que se concluye que el tabaquismo pasivo incrementa en grado relevante la probabilidad de que una mujer premenopáusica desarrolle cáncer mamario.

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA POBLACIÓN COMPLETA*

Hasta ahora, los intervalos calculados en los que es posible tener un alto grado de confianza comprenden un *parámetro de la población*, como μ o p . A menudo es conveniente establecer un intervalo de confianza para la *población misma*, casi siempre al definir los límites normales de algu-

*Los intervalos de confianza para la población también se denominan *límites de tolerancia*. Los procedimientos derivados en esta sección son adecuados para analizar los datos obtenidos a partir de una población de distribución normal. Si la población tiene otro tipo de distribución, existen otros métodos para calcular los intervalos de confianza.

na variable. El método más común consiste en tomar el límite definido por dos desviaciones estándar sobre la media de la muestra, si se considera que este intervalo contiene al 95% de los miembros de una población con una distribución normal (fig. 2-5). En realidad, en el capítulo 2 se sugirió ya esta regla. Cuando la muestra utilizada para calcular la media y la desviación estándar es grande (con más de 100 a 200 miembros), esta regla tiene una precisión razonable. Infortunadamente, la mayor parte de los estudios clínicos recoge una muestra mucho más pequeña (de cinco a 20 individuos). Con una muestra tan pequeña, esta regla de dos desviaciones estándar subestima los límites de valores incluidos en la población a partir de la cual se obtuvieron las muestras.

Por ejemplo, en la figura 2-8 se observó una población de 200 marcianos en relación con la talla y los resultados de tres muestras aleatorias de 10 marcianos. La figura 2-8A muestra que 95% de los marcianos mide entre 31 y 49 cm. La media y la desviación estándar de las tallas de la población de 200 marcianos son de 40 y 5 cm, respectivamente. Los tres ejemplos ilustrados en la figura 2-8 suministran una media de 41.5, 36 y 40 cm y una desviación estándar de 3.8, 5 y 5 cm, respectivamente. Supóngase que se calcula tan sólo el límite definido por dos desviaciones estándar de la *muestra* por arriba y debajo de la media de la *muestra* con la esperanza que ese límite incluya al 95% de la población. La figura 7-6A recoge los resultados de este cálculo para cada una de las tres muestras de la figura 2-8. El área más clara define los límites de las tallas reales de 95% de las tallas de los marcianos. Dos de las tres muestras arrojan intervalos que no incluyen a 95% de la población.

Este problema surge puesto que la media y la desviación estándar son tan sólo *cálculos* de la media y la desviación estándar de la población y no se pueden utilizar de manera indistinta con la media y la desviación estándar de la población cuando se calculan los límites de los valores de la población. Para explicarlo, véase la muestra de la figura 2-8B, que suministró cálculos de la media y la desviación estándar de 36 y 5 cm, respectivamente. Por fortuna, el cálculo de la desviación estándar que se obtuvo a partir de la muestra fue igual a la desviación estándar de la población. Sin embargo, el cómputo de la media de la población fue reducido. Como resultado, el intervalo de dos desviaciones estándar por arriba y debajo de la media de la población no fue suficiente para cubrir al 95% de los valores de la población. La posibilidad de estos errores al calcular la media y la desviación estándar de la población obliga a ser conservadores y usar más de dos desviaciones estándar para la media de la muestra con el fin de asegurarse de incluir, por ejem-

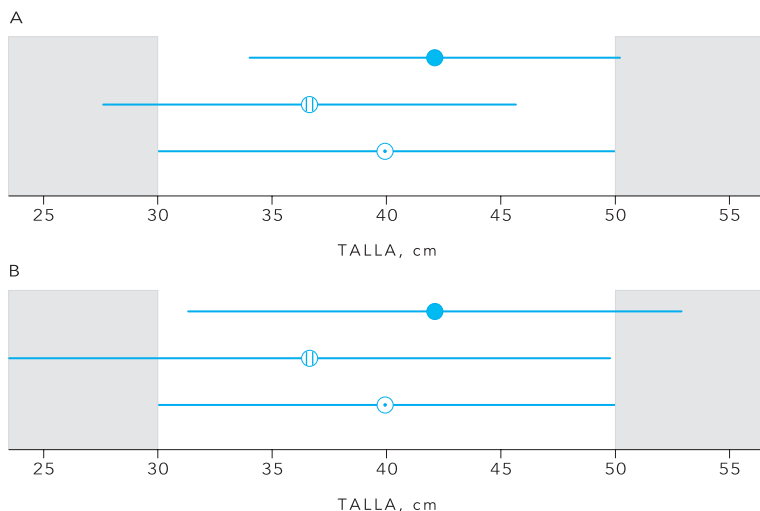


Figura 7-6 **A**, límites definidos por la media de la muestra ± 2 desviaciones estándar para las tres muestras de 10 marcianos recogidas en la figura 2-8. Dos de los tres límites resultantes no abarcan los límites completos que comprenden a 95% de los miembros de la población (señalados por el área blanca). **B**, intervalos de confianza de 95% para la población, calculados como la media de la muestra $\pm K_{0.05}$ veces que la desviación estándar de la muestra abarca los límites reales que comprenden a 95% de la población; 95% de estos intervalos cubre el 95% de la población real.

plo, al 95% de la población. No obstante, conforme se incrementa el tamaño de la muestra empleada para calcular la media y la desviación estándar, la certeza con la que pueden utilizarse estos cálculos para calcular los límites de la población entera aumenta, así que no es necesario ser tan conservadores (esto es, tomar menos múltiplos de la desviación estándar de la muestra) al calcular el intervalo que contiene a una proporción específica de los miembros de la población.

Es más complicado especificar el intervalo de confianza para toda la población que los intervalos de confianza descritos hasta ahora, dado que debe especificarse la *fracción de la población* si se desea el intervalo para cubrir y la *confianza que se desea tener de que el intervalo la in-*

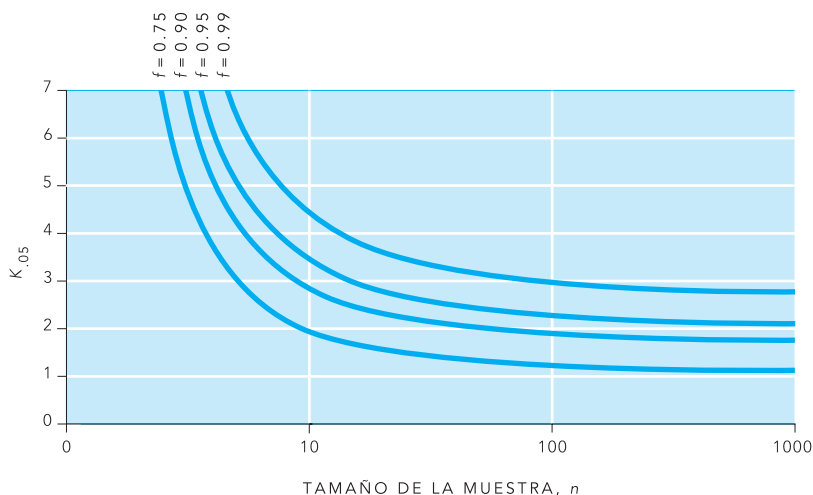


Figura 7-7 $K_{0.05}$ depende del tamaño de la muestra n utilizada para calcular la media y la desviación estándar y la fracción f de la población que desea abarcarse en el intervalo.

cluye. La dimensión del intervalo depende de estos dos factores y el tamaño de la muestra empleada para calcular la media y la desviación estándar. El intervalo de confianza de $100(1 - \alpha) \%$ para $100f$ por ciento de la población es el siguiente:

$$\bar{X} - K_{\alpha} s < X < \bar{X} + K_{\alpha} s$$

donde \bar{X} y s corresponden a la media de la muestra y la desviación estándar y K_{α} es el número de desviaciones estándar de la muestra alrededor de la media necesaria para cubrir la porción deseada de la población. En la figura 7-7 $K_{0.05}$ es función del tamaño de la muestra para diversos valores de f . Su función es similar a la de t_{α} o z_{α} .

K_{α} es mayor que t_{α} (que es mayor que z_{α}) puesto que explica la incertidumbre en relación con los cálculos de la media y la desviación estándar, en lugar de tan sólo la media.*

*Para analizar una derivación de K_{α} que muestra con claridad la forma de relacionarse con los límites de confianza para la media y la desviación estándar, véase A.E. Lewis, *Biostatistics*, Reinhold, New York, 1966, cap. 12, "Tolerance Limits and Indices of Discrimination".

Obsérvese que K_α puede ser mucho mayor de dos para las muestras cuyo tamaño varía de cinco a 25, lo que es frecuente en la investigación biomédica. Por lo tanto, tomar dos desviaciones estándar alrededor de la media puede subestimar en grado considerable los límites de la población a partir de los cuales se obtuvieron las muestras. La figura 7-6B señala el intervalo de confianza de 95% para 95% de la población de tallas de los marcianos con base en las tres muestras de 10 marcianos que se ilustran en la figura 2-8. Los tres intervalos incluyen a 95% de la población.

Como se describe en el capítulo 2, muchas personas confunden el error estándar de la media con la desviación estándar y consideran que los límites definidos por “la media de la muestra \pm 2 errores estándar de la media” comprenden alrededor de 95% de la población. Este error da lugar a que subestimen los límites posibles de valores en la población a partir de la cual se recogió la muestra. El autor ha visto que para las muestras relativamente pequeñas empleadas en la investigación biomédica, aplicar la regla de dos desviaciones estándar subestima también los límites de valores en la población de base.

PROBLEMAS

- 7-1 ¿Cuáles son los intervalos de confianza de 90 y 95% para la concentración promedio del difenilpoliclorado (PCB) del problema 2-3?
- 7-2 ¿Cuál es el intervalo de confianza de 95% para la diferencia de la producción promedio de trifosfato de adenosina (ATP) por gramo en los dos grupos de niños del problema 3-1? Con base en ese intervalo de confianza, ¿es significativa la diferencia con $P < 0.05$?
- 7-3 ¿Cuáles son los intervalos de confianza de 95% para las proporciones de resultados adversos y la diferencia del índice de resultados adversos del problema 5-1? Compare este resultado con la hipótesis del problema 5-1.
- 7-4 ¿Cuáles son los intervalos de confianza de 95% para el flujo espiratorio forzado promedio de los diversos grupos del problema 3-2? Utilice esta información para identificar a los sujetos con una función pulmonar similar o distinta (como se realizó con las pruebas de la t de Bonferroni en el cap. 4).
- 7-5 ¿Cuáles son los intervalos de confianza de 95% para el porcentaje de artículos que publicó los resultados de su investigación de acuerdo con los resultados recolectados antes de tomar una decisión sobre la cuestión investigada? Use los datos del problema 5-6.

- 7-6** A partir de la información del problema 2-3, ¿cuál es el intervalo de confianza de 95% para 90 y 95% de la población de concentraciones de PCB entre los adultos japoneses? Registre estos intervalos en una gráfica junto con las observaciones.
- 7-7** Resuelva otra vez el problema 5-11 mediante los intervalos de confianza.
- 7-8** Solucione de nueva cuenta el problema 5-12 con los intervalos de confianza.
- 7-9** Resuelva otra vez el problema 5-13 mediante los intervalos de confianza.
- 7-10** Solucione de nueva cuenta el problema 5-14 con los intervalos de confianza.

Cómo comprobar tendencias

El primer problema estadístico descrito en este libro, y mostrado en la figura 1-2A, trataba de un medicamento que se consideraba diurético, pero el experimento no pudo analizarse con los métodos conocidos. En dicho problema se seleccionó a diferentes sujetos que recibieron distintas dosis del fármaco; por último, se midió la producción de orina. Los individuos que ingirieron mayores dosis produjeron más orina. La cuestión estadística radica en precisar si el patrón resultante de puntos que relaciona la producción de orina con la dosis del medicamento proporciona suficiente evidencia para concluir que el agente incrementó la producción de orina en forma directamente proporcional a la dosis. En este capítulo se describen las herramientas para analizar esta clase de experimentos. Se calculará qué tanto aumenta (o disminuye) en promedio una variable conforme otra variable cambia con una *línea de regresión* y se cuantificará la *potencia* de tal relación con un *coeficiente de correlación*.*

*La regresión lineal simple es un caso especial del método más general llamado *regresión múltiple*, en el cual existen diversas variables independientes. Para obtener una descripción de la regresión múltiple y otras técnicas vinculadas, redactadas en el mismo estilo que este libro, véase S. A. Glantz y B. K. Slinker, *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance* (2a. ed), McGraw-Hill, New York, 2001.

MÁS SOBRE LOS MARCIANOS

Al igual que en los demás métodos estadísticos, debe utilizarse una muestra obtenida al azar de una población para establecer una serie de aseveraciones acerca de tal población. En los capítulos 3 y 4 se describió el caso de poblaciones cuyos miembros tenían una distribución normal con una media μ y una desviación estándar σ y se emplearon cálculos de estos parámetros para diseñar las pruebas estadísticas (como F y t), que hacen posible examinar la probabilidad de que *cierto* tratamiento modifique el valor medio de la variable de interés. Esta vez se agrega otra técnica paramétrica, la *regresión lineal*, para analizar los experimentos en los que las muestras se recogieron de poblaciones caracterizadas por una respuesta media que varía *de manera continua* con la dimensión del tratamiento. Para comprender la naturaleza de esta población y las muestras aleatorias relacionadas hay que volver de nueva cuenta a Marte, donde se puede examinar a la población completa de 200 marcianos.

La figura 2-1 muestra que las tallas de los marcianos tienen una distribución normal con una media de 40 cm y una desviación estándar de 5 cm. Además de medir la talla de cada marciano, también se registrará su peso. La figura 8-1 muestra una gráfica en la que cada punto representa la talla x y el peso y de un marciano. Puesto que se ha observado a la *población completa*, no existe duda de que los marcianos altos tienden a ser más pesados que los marcianos bajos.

Las conclusiones posibles acerca de la talla y el peso de los marcianos, así como de la relación entre estas dos variables, son diversas. Tal y como se afirma en el capítulo 2, las tallas tienen una distribución normal con una media $\mu = 40$ cm y una desviación estándar $\sigma = 5$ cm. Los pesos también poseen una distribución normal con una media $\mu = 12$ g y una desviación estándar $\sigma = 2.5$ g. Sin embargo, la característica más notable de la figura 8-1 es que el *peso promedio de los marcianos con cada talla* aumenta a medida que la talla se eleva.

Por ejemplo, los individuos que miden 32 cm pesan 7.1, 7.9, 8.3 y 8.8 g, de manera que el peso promedio de los marcianos que miden 32 cm es de 8 g. Los ocho que miden 46 cm pesan 13.7, 14.5, 14.8, 15.0, 15.1, 15.2, 15.3 y 15.8 g, de tal modo que el peso promedio de los marcianos que miden 46 cm es de 15 g. La figura 8-2 muestra que el peso promedio de los marcianos con cada talla se incrementa de manera *lineal* con la estatura.

Sin embargo, esta línea no permite pronosticar el peso de *un solo* marciano a partir de la talla. ¿Por qué no? Para cada talla, el peso de los

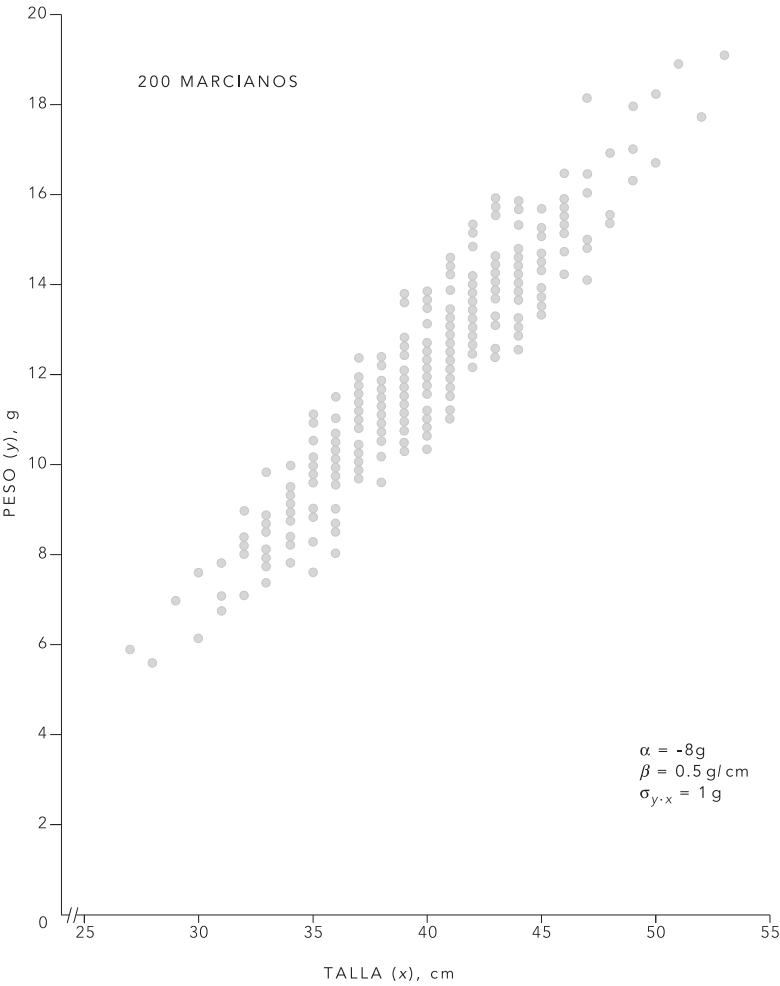


Figura 8-1 Relación entre la talla y el peso en la población de 200 marcianos (cada marciano se representa con un círculo). El peso a determinada talla tiene una distribución normal. Además, el peso promedio de los marcianos es directamente proporcional a la talla y la variabilidad en el peso para determinada talla es el mismo sin importar cuál sea la talla. La población debe tener estas características para realizar la regresión lineal o un análisis de correlación.

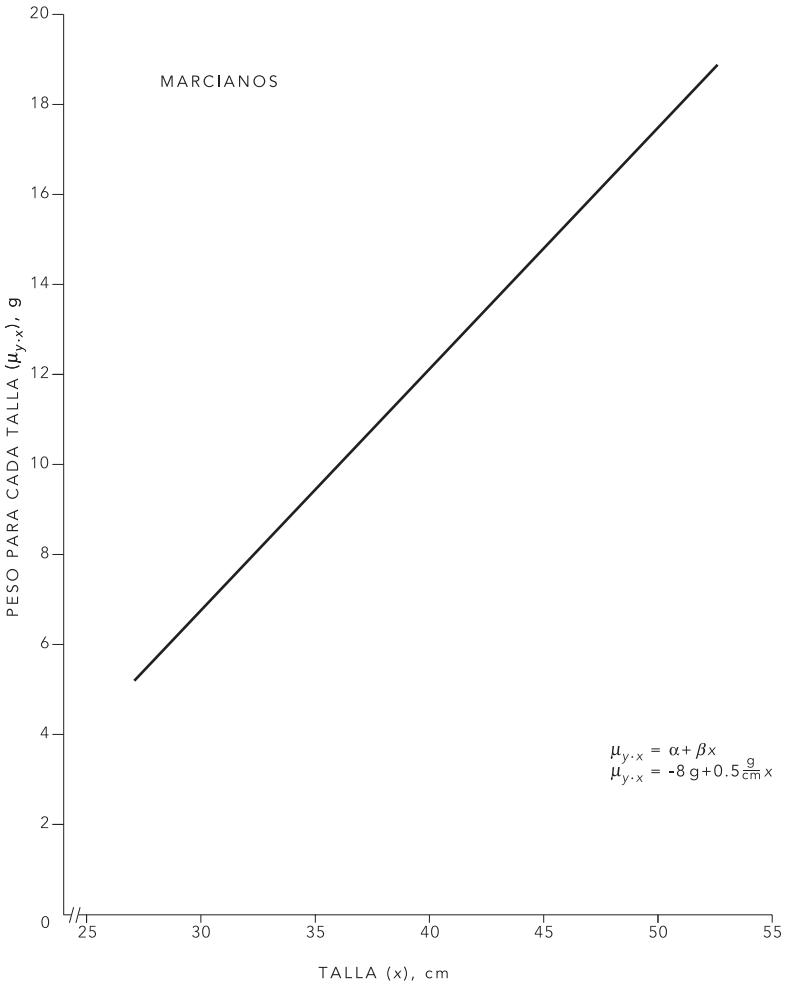


Figura 8-2 Línea de medias para la población de marcianos de la figura 8-1.

marcianos es variable. La figura 8-1 muestra que la desviación estándar de los pesos de los marcianos con *determinada* talla es cercana a 1 g. Debe distinguirse esta desviación estándar de la correspondiente de los pesos de *todos* los marcianos en relación con el hecho de que el peso varía con la estatura.

Parámetros de la población

Ahora hay que definir algunos términos y símbolos nuevos que permitan hacer extrapolaciones, a partir de los marcianos, en otras poblaciones con características similares. Puesto que se consideró la forma como el peso varía con la talla, esta última se denomina *variable independiente* x y el peso *variable dependiente* y . En algunos casos, incluido el ejemplo estudiado, sólo es posible *observar* la variable independiente y utilizarla para *pronosticar* el valor medio esperado de la variable dependiente. (La variable dependiente cambia con cada valor de la variable independiente.) En otros casos, como en los experimentos controlados, es posible *manipular* la variable independiente para regular, con cierta incertidumbre, el valor de la variable dependiente. En el primer caso, sólo se puede reconocer que existe una *relación* entre ambas variables, mientras que en el segundo caso es posible concluir que existe una relación *causal*.*

Para determinado valor de la variable independiente x , se puede calcular el valor de la media de todos los valores de las variables dependientes que corresponden al valor de x . Se llama a esta media $\mu_{y \cdot x}$ y sirve para indicar que corresponde a la media de todos los valores de y en la población a determinado valor de x . Esta media está incluida en una línea recta como sigue:

$$\mu_{y \cdot x} = \alpha + \beta x$$

donde α es la intersección y β la pendiente[†] de la *línea de medias*. Por ejemplo, la figura 8-2 muestra que, en promedio, el peso promedio de

*En un estudio de observación, el análisis estadístico aislado permite identificar tan sólo que existe una relación. Para reconocer que hay una relación causal se necesita casi siempre evidencia independiente para explicar los mecanismos biológicos (o de otro tipo) que dan lugar a la relación observada. Por ejemplo, la demostración de varios estudios epidemiológicos de la existencia de una relación entre el tabaquismo pasivo y la cardiopatía, en combinación con los estudios de laboratorio que revelan efectos a corto plazo del tabaquismo secundario y componentes de este último en el corazón, llevó a concluir que el tabaquismo pasivo *provoca* problemas cardíacos. Para mayores detalles acerca de las formas en que una variedad de evidencias se combina para utilizar los estudios de observación como *parte* del caso de una relación causal, véase S. A. Glantz y W. W. Parmley, "Passive Smoking and Heart Disease: Epidemiology, Physiology, and Biochemistry," *Circulation*, **83**:1-12, 1991. También S. A. Glantz y W. W. Parmley, "Passive Smoking and Heart Disease: Mechanisms and Risk," *JAMA* **273**:1047-1053, 1995.

[†]Infortunadamente, el uso de α y β de este modo es una convención estadística, aunque estas mismas letras griegas también se emplean para representar el tamaño de los errores de tipos I y II en la comprobación de hipótesis. Sin embargo, el significado de α debe ser claro de acuerdo con el contexto. β siempre se refiere a la pendiente de la línea de medias en este capítulo.

los marcianos aumenta 0.5 g por cada centímetro de talla, de manera que la pendiente β de $\mu_{y \cdot x}$ contra la línea x es de 0.5 g/cm. La intersección α de esta línea es de -8 g. Por lo tanto:

$$\mu_{y \cdot x} = -8 \text{ g} + (0.5 \text{ g/cm})x$$

La línea de medias es variable. Para determinado valor de la variable independiente x , los valores de y para la población tienen una distribución normal con una media $\mu_{y \cdot x}$ y una desviación estándar $\sigma_{y \cdot x}$. Esta anotación indica que $\sigma_{y \cdot x}$ es la desviación estándar de los pesos (y) calculados después de aceptar que el peso varía con la talla (x). Como ya se describió, la variación residual alrededor de la línea de medias para los marcianos es de 1 g; $\sigma_{y \cdot x} = 1$ g. La magnitud de estas variaciones constituye un factor importante para definir la utilidad de la línea de medias y pronosticar el valor de la variable dependiente, por ejemplo el peso, cuando se conoce el valor de la variable independiente, por ejemplo la talla. Los métodos que se diseñan a continuación exigen que esta desviación estándar sea *la misma* para todos los valores de x . Dicho de otra forma: las variaciones de la variable dependiente alrededor de la línea de medias son las mismas sin importar cuál sea el valor de la variable independiente.

En suma, se analizan los resultados de los experimentos en los que las observaciones se obtuvieron a partir de poblaciones con las características siguientes:

- *La media de la población de la variable dependiente a determinado valor de la variable independiente aumenta (o disminuye) en forma lineal a medida que la variable independiente se incrementa.*
- *Para determinado valor de la variable independiente, los valores posibles de la variable dependiente tienen una distribución normal.*
- *La desviación estándar de la población de la variable dependiente alrededor de su media a determinado valor de la variable independiente es la misma para todos los valores de la variable independiente.*

Los parámetros de esta población son α y β , que definen a la línea de medias, la media de la población de la variable dependiente con cada valor de la variable independiente y $\sigma_{y \cdot x}$, que define a las variaciones alrededor de la línea de medias. Ahora se describe el problema que representa el cálculo de estos parámetros a partir de muestras obtenidas al azar de estas poblaciones.

CÓMO CALCULAR LA TENDENCIA A PARTIR DE UNA MUESTRA

Puesto que se observa a la población completa de Marte, no hay incertidumbre acerca del modo en que el peso varía con la talla. Esta situación contrasta con los problemas reales, en los cuales no es posible observar a todos los miembros de una población y es necesario inferir una serie de aspectos a partir de una muestra limitada que se espera representativa. Para comprender la información que estas muestras contienen, se tomará una muestra de 10 individuos seleccionados al azar de la población de 200 marcianos. La figura 8-3A incluye a los miembros de la población seleccionados; la figura 8-3B ilustra lo que vería un investigador o lector. ¿Qué posibilita sostener los datos de la figura 8-3B sobre la población de base?, ¿qué tan seguras son las afirmaciones resultantes?

A simple vista, la figura 8-3B muestra que el peso se incrementa con la talla en los 10 individuos de *esta* muestra. Sin embargo, la verdadera pregunta de interés es: ¿el peso varía con la talla en la población de la que procede la muestra? Después de todo, siempre existe la posibilidad de tener una muestra insuficiente, como sucede en la figura 1-2. Antes de comprobar la hipótesis de que la tendencia aparente de los datos se produce al azar, y no por una tendencia verdadera en la población, hay que calcular la tendencia de la población a partir de la muestra. Esta tarea se reduce al calcular la intersección α y la pendiente β de la línea de medias.

La mejor línea recta a través de los datos

Se calculan los dos parámetros de las poblaciones α y β con la intersección y la pendiente, a y b , de una línea recta trazada a través de los puntos de la muestra. La figura 8-4 señala el mismo ejemplo que la figura 8-3B con cuatro líneas, denominadas I, II, III y IV. Desde luego, la línea I no es adecuada; ni siquiera atraviesa los datos. La línea II cruza los datos pero su pendiente es mucho más inclinada de lo que sugieren los datos. Las líneas III y IV son más razonables; ambas atraviesan la nube definida por los puntos de los datos. ¿Cuál es la mejor?

Para definir la mejor línea, y obtener los cálculos a y b de α y β , debe definirse con precisión lo que significa “mejor”. Para conseguir esta definición, piénsese primero por qué la línea II parece mejor que la línea I y la línea III mejor que la línea II. Entre “mejor” es una línea recta, más cerca se encuentra de todos los puntos tomados como grupo. En otras palabras, se desea seleccionar la línea que reduce al mínimo la va-

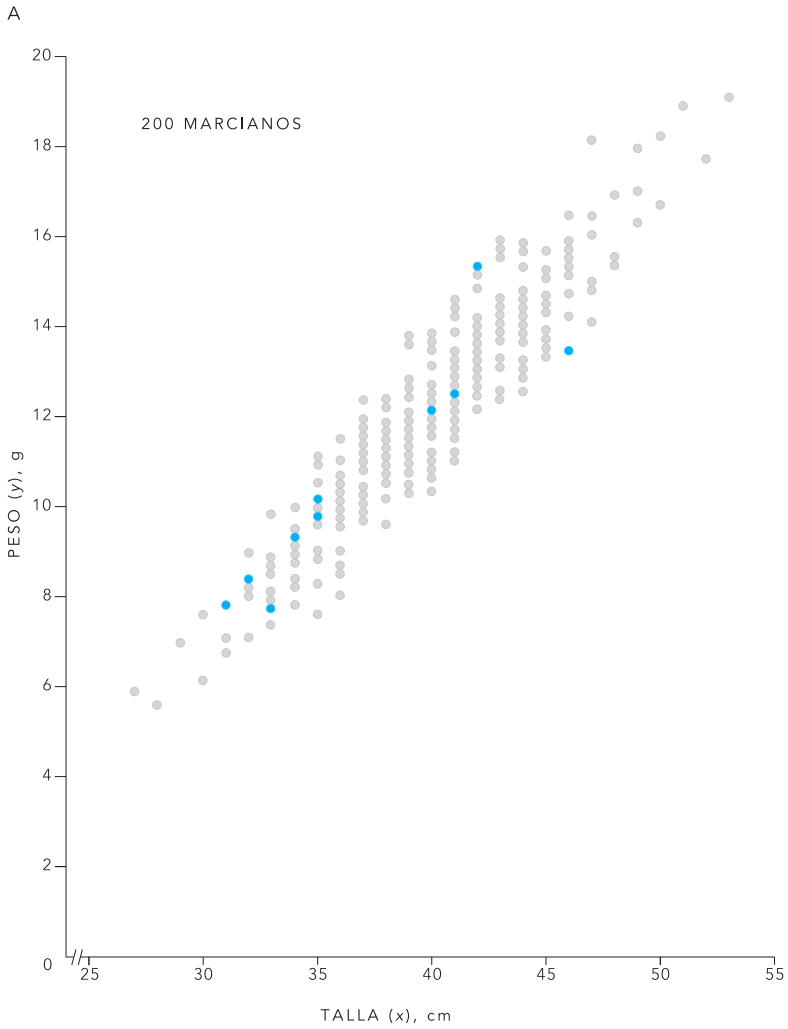


Figura 8-3 Muestra aleatoria de 10 marcianos. **A**, miembros de la población seleccionados. **B**, la muestra tal y como la observa el investigador.

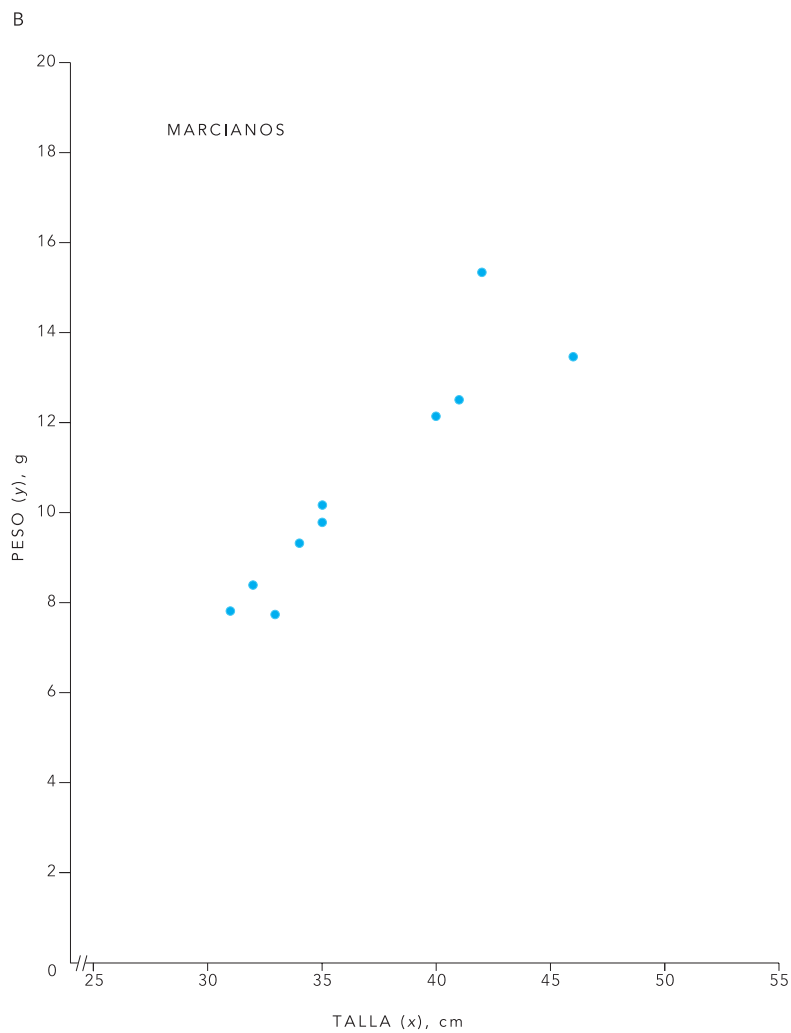


Figura 8-3 (continuación)

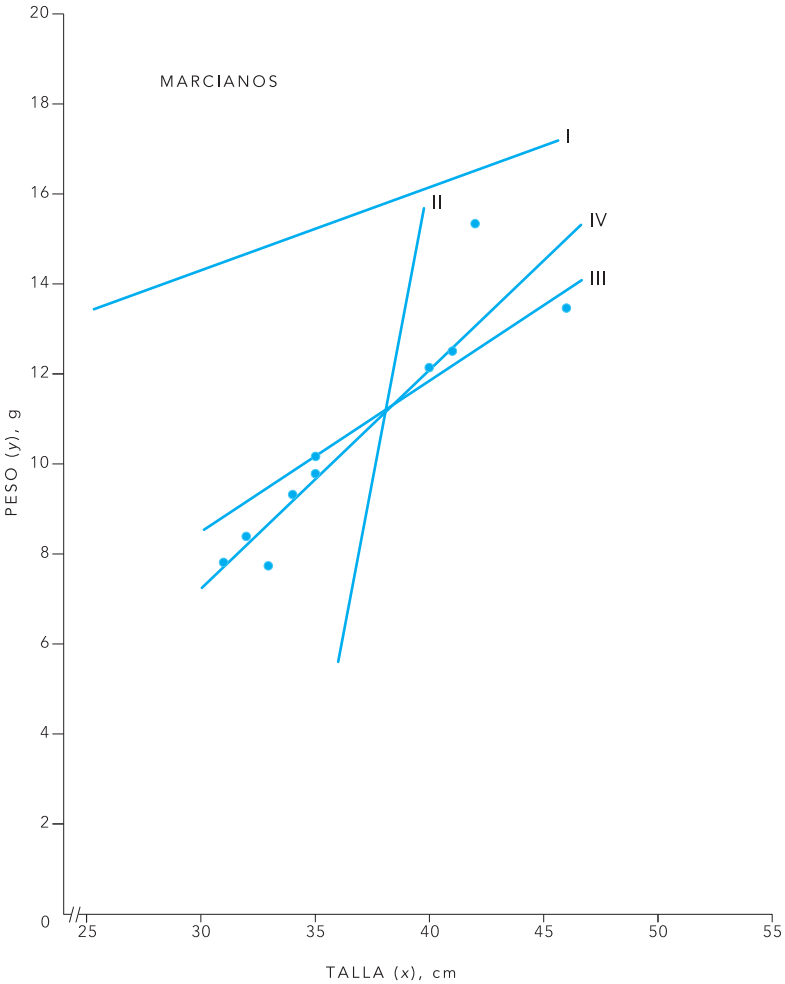


Figura 8-4 Cuatro líneas posibles para calcular la línea de medias a partir de la muestra de la figura 8-3. Las líneas I y II son candidatos poco probables por encontrarse lejos de la mayor parte de las observaciones. Las líneas III y IV son más prometedoras.

riabilidad total entre los datos y la línea. Cuanto más lejos se encuentra un punto de la línea, más varía la línea a partir de los datos, así que se selecciona la línea que suscita la menor variación entre los valores observados y los valores pronosticados a partir de la línea recta.

El problema ahora consiste en definir una medida de variabilidad y luego seleccionar los valores de a y b para reducir al mínimo esta cantidad. Recuerdese que se ha medido la variabilidad en una población por medio de la varianza (o desviación estándar) al calcular la suma de los cuadrados de las desviaciones de la media y luego dividirla entre el tamaño de la muestra menos uno. Ahora se recurre a la misma idea y se emplea la *suma de los cuadrados de las diferencias entre los valores observados de la variable dependiente y el valor en la línea al mismo valor de la variable independiente* como la medida de la variación de determinada línea a partir de los datos. Las desviaciones se elevan al cuadrado para que las desviaciones positivas y negativas contribuyan de igual manera. La figura 8-5 muestra las desviaciones que acompañan a las líneas III y IV en la figura 8-4. La suma de los cuadrados de las desviaciones es menor para la línea IV respecto de la línea III, de tal manera que constituye la mejor línea. En realidad, es posible comprobar en forma matemática que la línea IV es la que posee la suma menor de desviaciones al cuadrado entre las observaciones y la línea.* Por esta razón, este procedimiento se conoce a menudo como el *método de menos cuadrados* o *regresión con menos cuadrados*.

La línea resultante se denomina *línea de regresión* de y sobre x (en este caso la línea de regresión del peso sobre la talla). Su ecuación es:

$$\hat{y} = a + bx$$

\hat{y} se refiere al valor de y en la regresión para determinado valor de x . Tal notación la distingue del valor observado en la variable dependiente Y . La intersección a se obtiene por:

$$a = \frac{(\sum Y)(\sum X^2) - (\sum X)(\sum XY)}{n(\sum X^2) - (\sum X)^2}$$

*Para comprobar y derivar las fórmulas de la pendiente y la intersección de esta línea, véase S. A. Glantz y B. K. Slinker, *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance* (2a. ed.), New York: McGraw-Hill, 2001, p. 19.

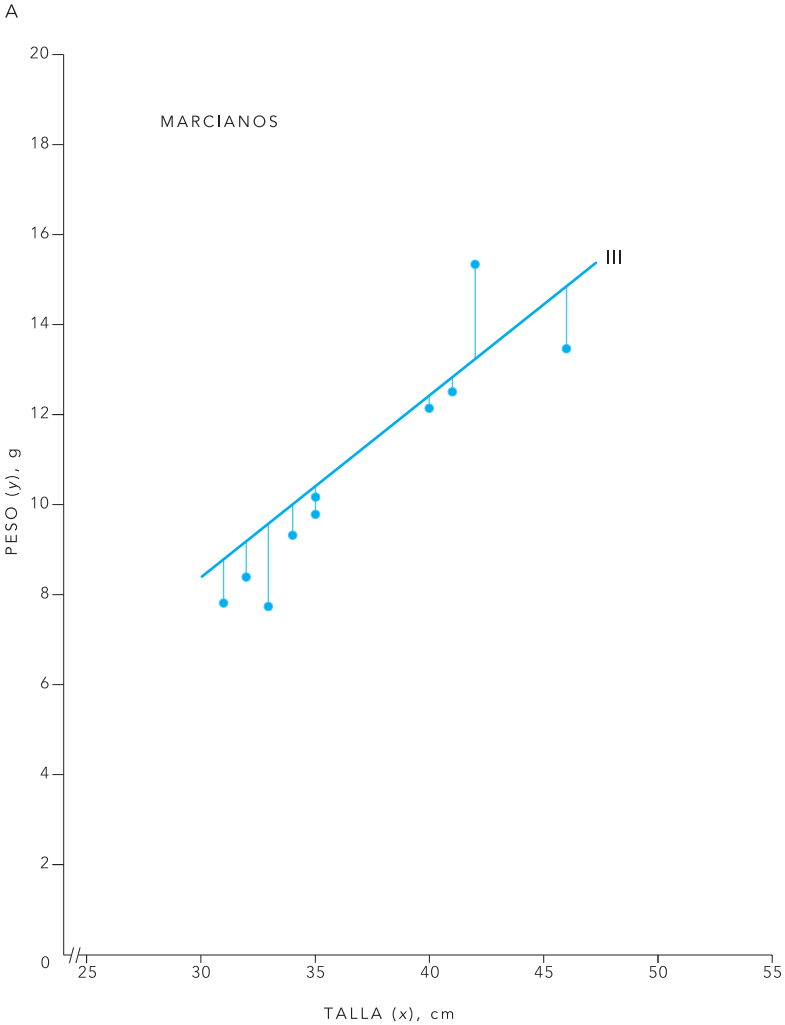


Figura 8-5 Líneas III y IV de la figura 8-4 acompañadas de las desviaciones entre las líneas y las observaciones. La línea IV corresponde a la menor suma de desviaciones al cuadrado entre la línea de regresión y los valores observados de la variable dependiente. Las líneas verticales indican las desviaciones. La línea negra es la línea de medias para la población de marcianos de la figura 8-1. La línea de regresión se acerca a la línea de medias pero no coincide con ella. La línea III en la figura 8-4 tiene desviaciones más grandes que la línea IV.

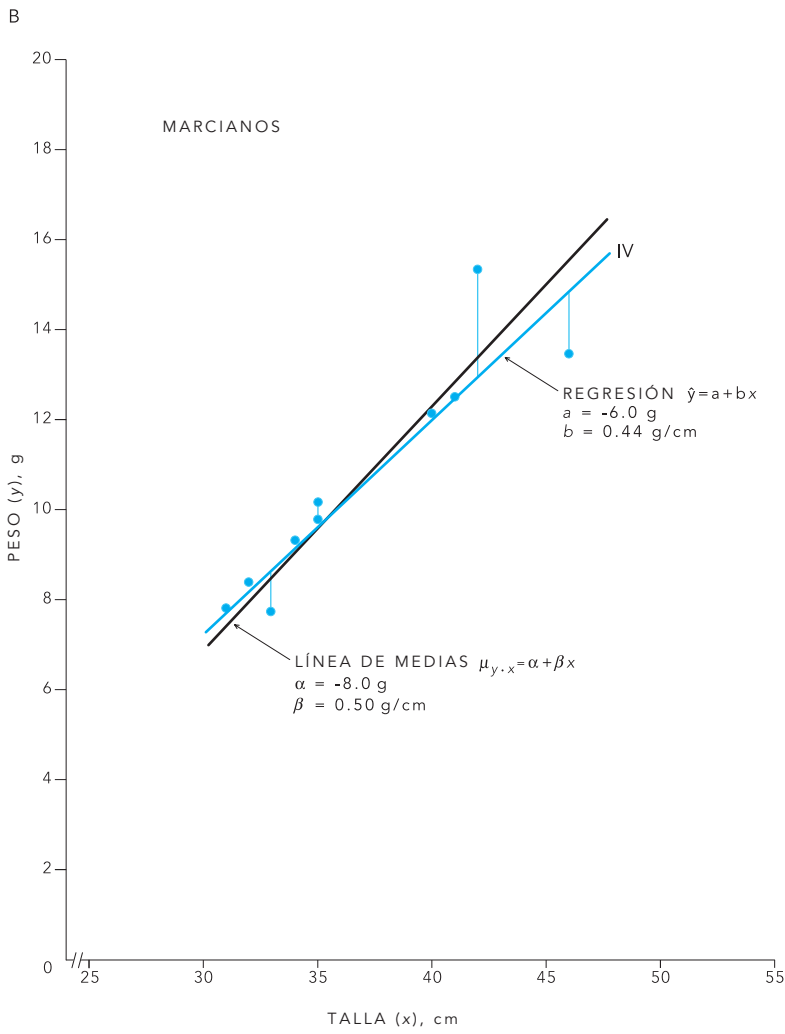


Figura 8-5 (continuación)

y la pendiente se obtiene por:

$$b = \frac{n(\Sigma XY) - (\Sigma X)(\Sigma Y)}{n(\Sigma X^2) - (\Sigma X)^2}$$

en donde X y Y son las coordenadas de los puntos n en la muestra.*

El cuadro 8-1 incluye estos cálculos para la muestra de 10 puntos en la figura 8-3B. Con base en este cuadro, $n = 10$, $\Sigma X = 369$ cm, $\Sigma Y = 103.8$ g, $\Sigma X^2 = 13\,841$ cm² y $\Sigma XY = 3\,930.1$ g × cm. Se sustituyen estas cifras en las ecuaciones de la intersección y la pendiente de la línea de regresión para encontrar:

$$\begin{aligned} a &= \frac{(103.8 \text{ g})(13\,841 \text{ cm}^2) - (369 \text{ cm})(3\,930.1 \text{ g} \cdot \text{cm})}{10(13\,841 \text{ cm}^2) - (369 \text{ cm})^2} \\ &= -6.0 \text{ g} \end{aligned}$$

y

$$b = \frac{10(3\,930.1 \text{ g} \cdot \text{cm}) - (369 \text{ cm})(103.8 \text{ g})}{10(13\,841 \text{ cm}^2) - (369 \text{ cm})^2} = 0.44 \text{ g/cm}$$

Cuadro 8-1 Cálculo de la línea de regresión de la figura 8-5B

Talla observada X , cm	Peso observado Y , g	X^2 , cm ²	XY , g · cm
31	7.8	961	241.8
32	8.3	1 024	265.6
33	7.6	1 089	250.8
34	9.1	1 156	309.4
35	9.6	1 225	336.0
35	9.8	1 225	343.0
40	11.8	1 600	472.0
41	12.1	1 681	496.1
42	14.7	1 764	617.4
46	13.0	2 116	598.0
369	103.8	13 841	3 930.1

*Estos cálculos se simplifican al encontrar primero b y luego a a partir de $a = \bar{Y} - b\bar{X}$, donde \bar{X} y \bar{Y} corresponden a las medias de todas las observaciones de variables independientes y dependientes, respectivamente.

La línea IV en las figuras 8-4 y 8-5B corresponde a la línea de regresión.

$$\hat{y} = -6.0 \text{ g} + (0.44 \text{ g/cm})x$$

Estos dos valores constituyen cálculos de los parámetros de la población, $\alpha = -8 \text{ g}$ y $\beta = 0.5 \text{ g/cm}$, la intersección y pendiente de esta línea de medias. La línea clara de la figura 8-5B corresponde a la línea de las medias.

Variabilidad respecto de la línea de regresión

Ya se cuenta con la línea de regresión para calcular la línea de medias, pero todavía hay que computar la variabilidad de los miembros de la población respecto de la línea de las medias, $\sigma_{y \cdot x}$. Se calcula este parámetro al buscar la raíz cuadrada de la desviación “promedio” al cuadrado de los datos relacionados con la línea de regresión:

$$s_{y \cdot x} = \sqrt{\frac{\sum [Y - (a + bX)]^2}{n - 2}}$$

donde $a + bX$ constituye el valor de \hat{y} en la línea de regresión que corresponde a la observación de X ; Y es el valor real observado de y ; $Y - (a + bX)$ es la cantidad que se desvía esta observación respecto de la línea de regresión; y \sum se refiere a la suma, sobre todos los puntos de los datos, de los cuadrados de estas desviaciones $[Y - (a + bX)]^2$. Se divide el resultado entre $n - 2$ en lugar de n por razones análogas a las de dividir entre $n - 1$ cuando se calcula la desviación estándar de la muestra como un estimado de la desviación estándar de la población. Puesto que la muestra no posee tantas variaciones como la población, debe reducirse el denominador al calcular la desviación “promedio” al cuadrado de la línea para compensar esta tendencia a subestimar las variaciones de la población.

$s_{y \cdot x}$ se conoce como *error estándar del cálculo*. Se relaciona con las desviaciones estándar de las variables dependientes e independientes y con la pendiente de la línea de regresión según la fórmula siguiente:

$$s_{y \cdot x} = \sqrt{\frac{n - 1}{n - 2} (s_Y^2 - b^2 s_X^2)}$$

donde s_Y y s_X constituyen las desviaciones estándar de las variables dependientes e independientes, respectivamente.

Para la muestra de la figura 8-3B (y el cuadro 8-1), $s_X = 5.0$ cm y $s_Y = 2.4$ g, por lo tanto:

$$s_{Y \cdot X} = \sqrt{\frac{9}{8}[2.4^2 - 0.44^2(5.0^2)]} = 0.96 \text{ g}$$

Esta cifra constituye un cálculo de la variación actual en torno de la línea de las medias, $\sigma_{Y \cdot X} = 1$ g.

Errores estándar de los coeficientes de regresión

Así como la media de la muestra es tan sólo un cálculo de la media verdadera de la población, la pendiente y la intersección de la línea de regresión son sólo cálculos de la pendiente y la intersección de la línea de medias en la población. Además, así como diversas muestras arrojan distintos cómputos de la media de la población, distintas muestras suministran diversas líneas de regresión. Después de todo, la muestra de la figura 8-3 no tiene nada de especial. La figura 8-6A exhibe otra muestra de 10 individuos obtenida al azar a partir de la población de marcianos. La figura 8-6B indica lo que se observaría. Del mismo modo que la muestra de la figura 8-3B, los resultados de esta otra también sugieren que los marcianos más altos tienden a ser más pesados, pero la relación es ligeramente distinta en comparación con la primera. Esta muestra posee un cálculo de $a = -4.0$ g y $b = 0.38$ g/cm para la intersección y pendiente de la línea de medias.

Existe una población de valores posibles de a y b que corresponde a las muestras posibles de determinado tamaño obtenidas de la población de la figura 8-1. Estas distribuciones de los valores posibles de a y b tienen medias α y β , respectivamente, y desviaciones estándar σ_a y σ_b llamadas *error estándar de la intersección* y *error estándar de la pendiente*, respectivamente.

Estos errores estándar se utilizan de la misma forma que el error estándar de la media y el error estándar de una proporción. De forma específica, se emplean para comprobar hipótesis y calcular intervalos de confianza, en torno de los coeficientes de regresión y la ecuación de regresión misma.

La desviación estándar de la población de valores posibles de la intersección de la línea de regresión, el *error estándar de la intersección*, se obtiene a partir de la muestra con:*

$$s_a = s_{y \cdot x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{(n-1)s_X^2}}$$

El *error estándar de la pendiente* de la línea de regresión corresponde a la desviación estándar de la población de pendientes posibles. Se calcula de la manera siguiente:

$$s_b = \frac{1}{\sqrt{n-1}} \frac{s_{y \cdot x}}{s_X}$$

A partir de los datos de la figura 8-3B y el cuadro 8-1 es posible calcular los errores estándar para la pendiente e intersección en forma de:

$$s_a = (0.96 \text{ g}) \sqrt{\frac{1}{10} + \frac{(36.9 \text{ cm})^2}{(10-1)(5.0 \text{ cm})^2}} = 2.4 \text{ g}$$

y

$$s_b = \frac{1}{\sqrt{10-1}} \frac{0.96 \text{ g}}{5.0 \text{ cm}} = 0.06 \text{ g/cm}$$

Al igual que la media de la muestra, a y b se obtienen a partir de la suma de las observaciones. Como las distribuciones de los valores posibles de la media de la muestra, las distribuciones de los valores posibles de a y b tienden a mostrar una distribución normal. (Este resultado es otra consecuencia del teorema del límite central.) Por lo tanto, los valores específicos de a y b para la línea de regresión se seleccionan de modo aleatorio a partir de una población de distribución normal. En consecuencia, estos errores estándar se pueden usar para calcular intervalos de confianza y comprobar hipótesis sobre la intersección y la pendiente de la línea de medias con la distribución de t , tal y como se llevó a cabo para la media de la muestra en el capítulo 7.

*Para obtener una derivación de estas fórmulas, véase J. Neter, M. H. Kutner, C. J. Nachtsheim, y W. Wasserman *Applied Linear Statistical Models: Regression, Analysis of Variance, and Experimental Designs*, Boston: WCB McGraw-Hill, 1996, cap. 2, "Inferences in Regression Analysis."

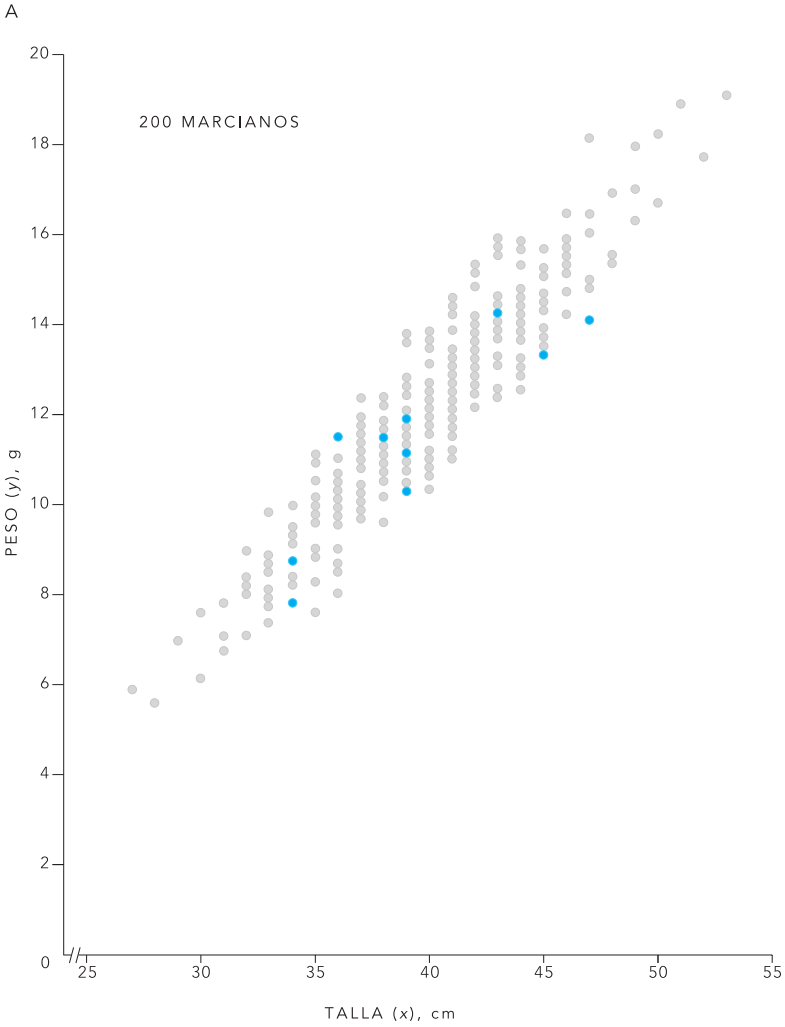


Figura 8-6 Esta figura ilustra la segunda muestra aleatoria de 10 marcianos obtenida a partir de la población de la figura 8-1. La muestra tiene una línea de regresión distinta respecto de la primera muestra, que se observa en la figura 8-5A.

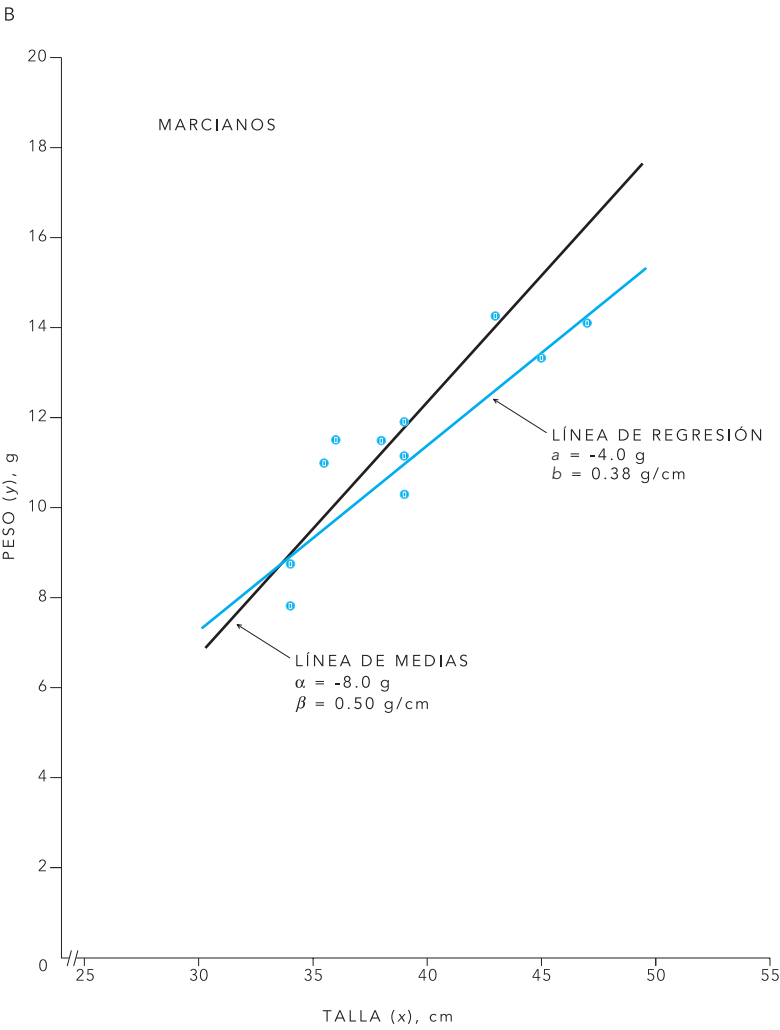


Figura 8-6 (continuación)

¿Qué tan convincente es la tendencia?

Es posible comprobar varias hipótesis respecto de las líneas de regresión, pero la más común e importante es la que sostiene que la pendiente de la línea de medias es de cero. Dicha hipótesis equivale a calcular la probabilidad de observar una tendencia tan poderosa o más que los datos *cuando en realidad no existe relación alguna* entre las variables dependientes e independientes. El valor resultante de P corresponde a la certeza con la que es posible rechazar la hipótesis según la cual no existe tendencia *lineal* entre ambas variables.*

Puesto que la población de valores posibles de la pendiente de regresión tiene una distribución casi normal, es posible emplear la definición general de la estadística de la t :

$$t = \frac{\text{cálculo del parámetro} - \text{valor verdadero del parámetro de la población}}{\text{error estándar del cálculo del parámetro}}$$

para comprobar esta hipótesis. La aseveración matemática equivalente es:

$$t = \frac{b - \beta}{s_b}$$

Esta ecuación permite comprobar la hipótesis que afirma que no existe tendencia en la población a partir de la cual se obtuvo la muestra, esto es, $\beta = 0$, mediante cualquiera de los métodos para comprobar hipótesis.

Para llevar a cabo un método típico de comprobar hipótesis (como en el cap. 4), β es de cero en la ecuación anterior y se calcula:

$$t = \frac{b}{s_b}$$

luego se compara el valor resultante de t con el valor crítico de t_α que define al último 100α por ciento de t que ocurriría si fuera verdadera la hipótesis de la tendencia ausente en la población. (Se usa el valor que corresponde a $\nu = n - 2$ grados de libertad.)

*Esta restricción es importante. Como se describe más adelante en este capítulo, es posible que exista una relación *no lineal* en las observaciones y que la técnica descrita la pase por alto.

Por ejemplo, los datos de la figura 8-3B (y el cuadro 8-1) arrojan que $b = 0.44$ g/cm y $s_b = 0.064$ g/cm para una muestra de 10 puntos. Por lo tanto, $t = 0.45/0.057 = 7.894$, que es mayor que 5.041, el valor de t para una $P < 0.001$ con una $\nu = 10 - 2 = 8$ grados de libertad (según el cuadro 4-1). Por consiguiente, es poco probable que esta muestra procediera de una población en la que no existía relación entre las variables independientes y dependientes, esto es, la talla y el peso. Se pueden utilizar estos datos para asegurar que a medida que la talla aumenta el peso se incrementa ($P < 0.001$).

Desde luego, al igual que cualquier prueba estadística de hipótesis, el valor pequeño de P no garantiza que en realidad exista una tendencia en la población. Por ejemplo, la muestra de la figura 1-2A tiene una $P < 0.001$. No obstante, como lo demuestra la figura 1-2B, no existe tendencia en la población de base.

Si se desea comprobar la hipótesis que afirma que no existe tendencia en la población mediante intervalos de confianza, se aplica la definición anterior de t para encontrar el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)$ por ciento para la pendiente de la línea de medias:

$$b - t_{\alpha} s_b < \beta < b + t_{\alpha} s_b$$

Es posible calcular el intervalo de confianza de 95% para β tras sustituir en esta ecuación el valor de $t_{0.05}$ con $\nu = n - 2 = 10 - 2 = 8$ grados de libertad, 2.306, además de los valores de b y s_b :

$$0.44 - 2.306(0.06) < \beta < 0.44 + 2.306(0.06) \\ 0.30 \text{ g/cm} < \beta < 0.58 \text{ g/cm}$$

Dado que este intervalo no contiene cero, se puede concluir que existe una tendencia en la población ($P < 0.05$).^{*} Nótese que el intervalo contiene al valor verdadero de la pendiente en la línea de las medias, $\beta = 0.5$ g/cm.

De igual forma, es posible comprobar hipótesis, o calcular intervalos de confianza, para la intersección si se usa el hecho de que:

$$t = \frac{a - \alpha}{s_a}$$

^{*}El intervalo de confianza de 99.9% no contiene tampoco cero, así que se obtendría el mismo valor de P (0.001) que con el primer método mediante intervalos de confianza.

se distribuye según la distribución de t con una $\vartheta = n - 2$ grados de libertad. Por ejemplo, el intervalo de confianza de 95% para la intersección según las observaciones de la figura 8-3B es:

$$\begin{aligned} a - 5_{0.05} s_a < \alpha < a + t_{0.05} s_a \\ -6.2 - 2.306(2.4) < \alpha < -6.2 + 2.306(2.4) \\ -11.3 \text{ g} < \alpha < -1.1 \text{ g} \end{aligned}$$

que comprende la intersección verdadera de la línea de medias, $\alpha = -8 \text{ g}$.

A continuación se describen otros intervalos de confianza útiles que se aplican en el análisis de regresión, como el intervalo de confianza para la línea de medias.

Intervalo de confianza para la línea de medias

Los cálculos de la pendiente y la intersección de la línea de regresión son inciertos. Los errores estándar de la pendiente y la intersección, s_a y s_b , miden esta incertidumbre. Tales errores estándar son $s_a = 2.4 \text{ g}$ y $s_b = 0.06 \text{ g/cm}$ para la regresión de la talla o el peso de los marcianos de la figura 8-3. Por lo tanto, la línea de medias yace ligeramente por arriba o debajo de la línea de regresión observada o bien exhibe un pendiente distinta. Sin embargo, es probable que la línea de medias se encuentre dentro de una banda que rodea a la línea de regresión observada. La figura 8-7A muestra esta región. Es más ancha en los extremos que en el centro puesto que la línea de regresión debe ser recta y atravesar el punto definido por la media de las variables independientes y dependientes.

Los valores posibles de la línea de regresión en cada valor de la variable independiente x tienen cierta distribución. Estos valores posibles poseen una distribución normal alrededor de la línea de medias, así que resulta lógico hablar del error estándar de la línea de regresión. (Esto es otra consecuencia del teorema del límite central.) A diferencia de otros errores estándar descritos, éste no es constante sino que depende del valor de la variable independiente x :

$$s_{\hat{y}} = s_{y \cdot x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x - \bar{X})^2}{(n - 1)s_X^2}}$$

Dado que la distribución de los valores posibles de la línea de regresión es normal, se calcula el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)$ por ciento para la línea de regresión con la fórmula siguiente:

$$\hat{y} - t_{\alpha} s_{\hat{y}} < y < \hat{y} + t_{\alpha} s_{\hat{y}}$$

en donde t_{α} tiene una $\nu = n - 2$ grados de libertad y \hat{y} es el punto de la línea de regresión para cada valor de x :

$$\hat{y} = a + bx$$

La figura 8-7A muestra el *intervalo de confianza de 95% para la línea de medias*. Es más amplio en los extremos que en el centro, como debe ser. Nótese que también es mucho más estrecho que los límites de los datos puesto que es el intervalo de confianza para la línea de medias, no para la población como totalidad.

Con frecuencia, los investigadores presentan el intervalo de confianza para la línea de regresión y lo describen como si fuera el intervalo de confianza de la población. Esta medida es análoga a la publicación del error estándar de la media en lugar de la desviación estándar para describir la variabilidad de la población. Por ejemplo, la figura 8-7A muestra que es posible tener una confianza de 95% de que el peso *promedio* de los marcianos de 40 cm sea de 11.0 a 12.5 g. No se puede tener una confianza de 95% de que el peso de cualquier marciano de 40 cm se halle dentro de este límite tan estrecho.

Intervalo de confianza para una observación

Para calcular el intervalo de confianza de una observación se deben combinar la variabilidad total que se origina a partir de la variación en la población de base alrededor de la línea de medias, que se calcula por medio de $s_{y \cdot x}$ y la variabilidad por la incertidumbre de la ubicación de la línea de medias $s_{\hat{y}}$. Puesto que la varianza de una suma es la suma de las varianzas, la desviación estándar del valor pronosticado de la observación es:

$$s_{y_{\text{nueva}}} = \sqrt{s_{y \cdot x}^2 + s_{\hat{y}}^2}$$

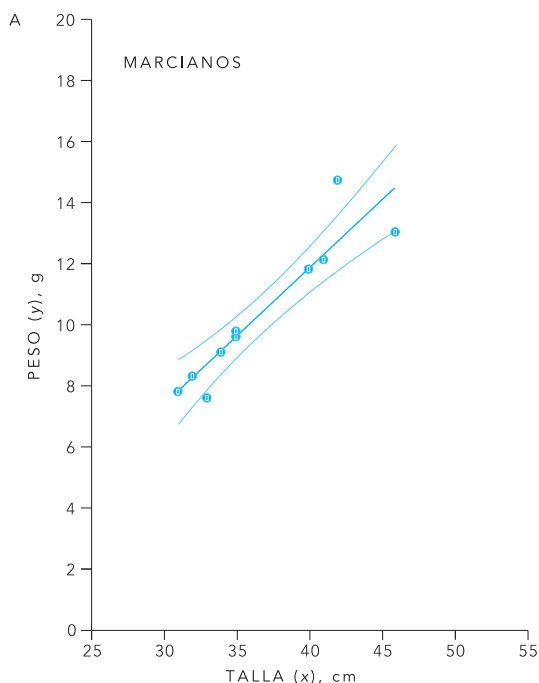


Figura 8-7 **A**, intervalo de confianza de 95% para la línea de regresión que relaciona el peso o la talla de los marcianos mediante los datos de la figura 8-3. **B**, intervalo de confianza de 95% para otra observación del peso de los marcianos con determinada talla. Éste es el intervalo de confianza que debe utilizarse para calcular el peso verdadero a partir de la talla para tener una seguridad de 95% de que el rango incluye al peso verdadero.

Se puede eliminar $s_{\hat{y}}$ de esta ecuación al sustituirla con la ecuación para $s_{\hat{y}}$ de la última sección:

$$s_{Y_{\text{nueva}}} = s_{y \cdot x} \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x - \bar{X})^2}{(n - 1)s_X^2}}$$

Este error estándar se emplea para definir el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)$ por ciento para una observación de acuerdo con:

$$\hat{y} - t_{\alpha} s_{Y_{\text{nueva}}} < y < \hat{y} + t_{\alpha} s_{Y_{\text{nueva}}}$$

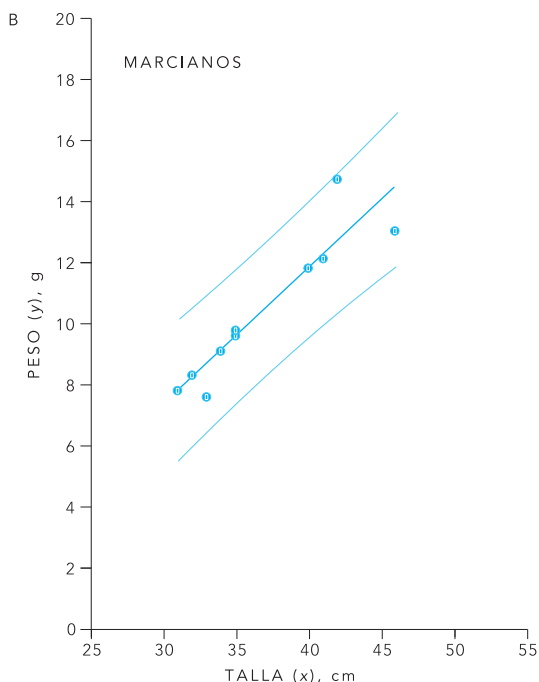


Figura 8-7 (continuación)

(Recuérdese que \hat{y} y $s_{y_{nueva}}$ dependen del valor de la variable independiente x .)

Las dos líneas en torno de la línea de regresión de la figura 8-7B señalan el intervalo de confianza de 95% para otra observación. Esta banda incluye la incertidumbre por la variación aleatoria en la población y la variación por la incertidumbre en el cálculo de línea verdadera de medias. Nótese que la mayor parte de los miembros de la muestra se incluye en esta banda. Se cuantifica la incertidumbre al utilizar la talla de marcianos para calcular el peso y , por lo tanto, la incertidumbre del peso verdadero de un marciano de cierta talla. Por ejemplo, se demuestra que es posible tener una confianza de 95% de que el peso verdadero de un marciano de 40 cm sea de 9.5 a 14.0 g. Este intervalo de confianza describe la precisión con la que se puede calcular un peso verdadero. Tal información es mucho más útil que la existencia de una relación significa-

tiva desde el punto de vista estadístico* entre el peso y la talla de los marcianos ($P < 0.001$).

CÓMO COMPARAR DOS LÍNEAS DE REGRESIÓN†

A menudo se enfrenta una situación en la que es necesario comparar dos líneas de regresión. En realidad son posibles tres comparaciones:

- *Comprobar si existe una diferencia en la pendiente (sin importar cuáles sean las intersecciones).*
- *Comprobar si existe una diferencia en la intersección (al margen de las pendientes).*
- *Realizar una prueba global de coincidencia para averiguar si las líneas difieren.*

Los métodos para comparar dos pendientes o intersecciones son una extensión directa del hecho de que las pendientes e intersecciones observadas tienen la misma distribución que t . Por ejemplo, para comprobar la hipótesis según la cual dos muestras se recogieron de poblaciones con la misma pendiente de la línea de medias:

$$t = \frac{\text{diferencia de pendientes de regresión}}{\text{error estándar de la diferencia de pendientes de regresión}}$$

o, en términos matemáticos:

$$t = \frac{b_1 - b_2}{s_{b_1 - b_2}}$$

* $t = b/s_b = 0.44/0.060 = 7.333$ para los datos de la figura 8-3. $t_{0.001}$ para $v = 10 - 2 = 8$ grados de libertad es 5.041.

†En esta sección se describe material más avanzado que puede omitirse sin perder la continuidad. También es posible comprobar diferencias entre más de tres líneas de regresión mediante técnicas que son generalizaciones de la regresión y el análisis de la varianza; véase J. H. Zar, *Biostatistical Analysis* (4a. ed.) Prentice-Hall, Upper Saddle River, NJ, 1999, cap. 18, "Comparing Simple Linear Regression Equations." Para obtener una descripción sobre la manera de utilizar los modelos múltiples de regresión para comparar varias líneas de regresión, incluida la forma de comprobar desviaciones paralelas entre las líneas de regresión, véase S. Glantz y B. Slinker, *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance* (2a. ed.), McGraw-Hill, New York, 2001, cap. 3, "Regression with Two or More Independent Variables."

donde los suscritos 1 y 2 se refieren a los datos de la primera y segunda muestras de regresión. Este valor de t contrasta con el valor crítico de la distribución de t con $\nu = n_1 + n_2 - 4$ grados de libertad. Esta prueba es exactamente análoga a la definición de la prueba de t para comparar dos medias de muestras.

Si ambas regresiones se basan en el mismo número de puntos de los datos, el error estándar de la diferencia de ambas pendientes de regresión es:

$$s_{b_1-b_2} = \sqrt{s_{b_1}^2 + s_{b_2}^2}$$

Cuando existe un número distinto de puntos, se emplea el cómputo acumulado de la diferencia de pendientes. En forma análoga al cálculo acumulado de la varianza en la prueba de la t del capítulo 4, se obtiene el cómputo acumulado de la variación en torno de las líneas de regresión como sigue:

$$s_{y \cdot x_p}^2 = \frac{(n_1 - 2)s_{y \cdot x_1}^2 + (n_2 - 2)s_{y \cdot x_2}^2}{n_1 + n_2 - 4}$$

y se utiliza este valor para calcular:

$$s_{b_1-b_2} = \sqrt{\frac{s_{y \cdot x_p}^2}{(n_1 - 1)s_{x_1}^2} + \frac{s_{y \cdot x_p}^2}{(n_2 - 1)s_{x_2}^2}}$$

Asimismo, para comparar las intersecciones de dos líneas de regresión se computa:

$$t = \frac{a_1 - a_2}{s_{a_1-a_2}}$$

donde:

$$s_{a_1-a_2} = \sqrt{s_{a_1}^2 + s_{a_2}^2}$$

cuando existe el mismo número de puntos para cada ecuación de regresión, y se emplea una fórmula basada en el cálculo acumulado de varianza, el número de puntos en dos regresiones es desigual.

Prueba global de coincidencia de dos líneas de regresión

También es posible comprobar la hipótesis nula que sostiene que dos regresiones *coinciden*, esto es, tienen la misma pendiente e intersección. Recuérdesse que se calcularon la pendiente y la intersección de la línea de regresión tras seleccionar los valores que minimizan la suma total del cuadrado de las diferencias entre los valores observados de la variable dependiente y los valores en la línea al mismo valor de la variable independiente (residuales). El cuadrado del error estándar del cómputo, $s_{y \cdot x}$, es el cálculo de esta varianza residual en torno de la línea de regresión y constituye una medida de la relación entre la línea de regresión y los datos. Se usa lo anterior para construir la prueba, al examinar si la unión de dos grupos de datos por medio de varias líneas de regresión (en las cuales las pendientes e intersecciones pueden ser distintas) da lugar a residuales más pequeños que la unión de todos los datos por medio de una sola línea de regresión (con una sola pendiente e intersección).

El método específico para comprobar la coincidencia de dos líneas de regresión es el siguiente:

- *Se une cada grupo de datos con una línea de regresión.*
- *Se obtiene el cálculo acumulado de la varianza en torno de las dos líneas de regresión, $s_{y \cdot x_p}^2$, mediante las ecuaciones previas. Esta estadística constituye una medida de la variabilidad global en torno de las dos líneas de regresión, lo que permite que las pendientes e intersecciones de ambas líneas difieran.*
- *Se unen los datos con una línea de regresión y se computa la varianza en torno de esta línea “única” de regresión, $s_{y \cdot x_s}^2$. Dicha estadística representa una medida de la variabilidad global observada cuando los datos se relacionan tras presuponer que todos ellos caen dentro de una línea de medias.*
- *Se computa lo que “mejora” la relación obtenida al unir ambos grupos de datos con distintas líneas de regresión comparadas para conectarlas con una sola línea de regresión mediante:*

$$s_{y \cdot x_{mej}}^2 = \frac{(n_1 + n_2 - 2)s_{y \cdot x_s}^2 - (n_1 + n_2 - 4)s_{y \cdot x_p}^2}{2}$$

- *El numerador en esta expresión es la reducción de la suma total de los cuadrados de las diferencias entre las observaciones y la*

línea de regresión que ocurre cuando se permite que ambas líneas tengan distintas pendientes e intersecciones. También se puede calcular de otra forma:

$$s_{y \cdot x_{mej}}^2 = \frac{SS_{res_s} - SS_{res_p}}{2}$$

donde SS_{res} es la suma de los cuadrados de los residuales en torno de las regresiones.

- Se mide la mejoría relativa en la relación obtenida al vincular ambos grupos de datos por separado con la variación residual en torno de la línea de regresión que se obtiene al relacionar ambas líneas por separado mediante la prueba de la F:

$$F = \frac{s_{y \cdot x_{mej}}^2}{s_{y \cdot x_p}^2}$$

- Se compara el valor observado de la prueba de la F con los valores críticos de F con $v_n = 2$ grados de libertad en el numerador y $v_d = n_1 + n_2 - 4$ grados de libertad en el denominador.

Si el valor observado de F es mayor que el valor crítico de F entonces significa que se obtuvo una relación mucho mejor de los datos (que se mide por la variación residual en torno de la línea de regresión) al vincular los dos grupos de datos con las líneas de regresión que al relacionar todos los datos con una sola línea. Se rechaza la hipótesis nula de una sola línea de medias y se concluye que ambos grupos de datos se obtuvieron a partir de poblaciones con distintas líneas de medias.

Relación entre debilidad y desgaste muscular en la artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad en la cual las articulaciones se inflaman y provocan dolor con los movimientos; esto dificulta a los pacientes llevar a cabo tareas mecánicas como sostener objetos. Al mismo tiempo, a medida que la persona envejece, pierde con frecuencia masa

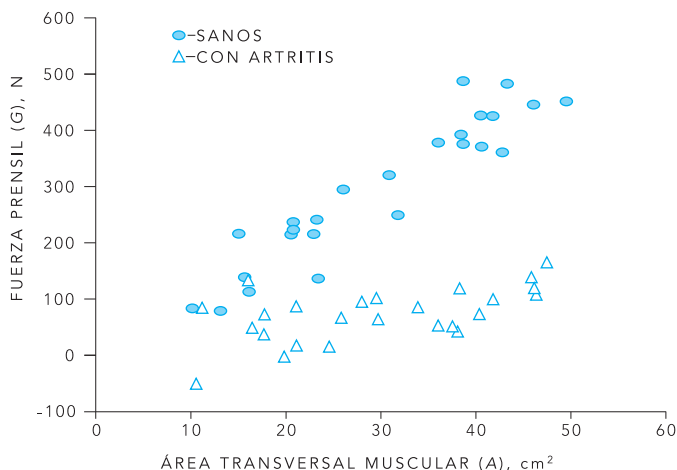


Figura 8-8 Esta gráfica muestra la fuerza de prensión como función del área transversal muscular en 25 personas sanas y 25 sujetos con artritis. La pregunta es la siguiente: ¿son iguales las relaciones entre ambas variables en los dos grupos de personas?

muscular. Por lo tanto, P.S. Helliwell y S. Jackson* se preguntaron si la fuerza prensil reducida que se observa en las personas con artritis se debe a esta enfermedad o tan sólo refleja una menor cantidad de masa muscular.

Con el fin de dilucidar esta interrogante, midieron el área transversal (en cm^2) del antebrazo de un grupo de individuos sanos y un grupo de personas similares con artritis y también la fuerza (en newtons) con la que podían sostener un aparato experimental. La figura 8-8 muestra los resultados de este experimento mediante diferentes símbolos en ambos grupos de sujetos. La pregunta es: ¿difiere la relación entre el área transversal muscular y la fuerza prensil entre las personas sanas (círculos) y los sujetos con artritis (triángulos)?

Para responder esta pregunta se lleva a cabo en primer lugar una prueba de coincidencia global de ambas regresiones. La figura 8-9A muestra los mismos datos que la figura 8-8, con distintas ecuaciones de regresión para relacionar ambos grupos de datos y en el cuadro 8-2 figuran los resultados de esta relación. Si se usa la fórmula antes descrita, el

*P. S. Helliwell y S. Jackson, Relationship Between Weakness and Muscle Wasting in Rheumatoid Arthritis, *Ann. Rheum. Dis.* **53**:726-728, 1994.

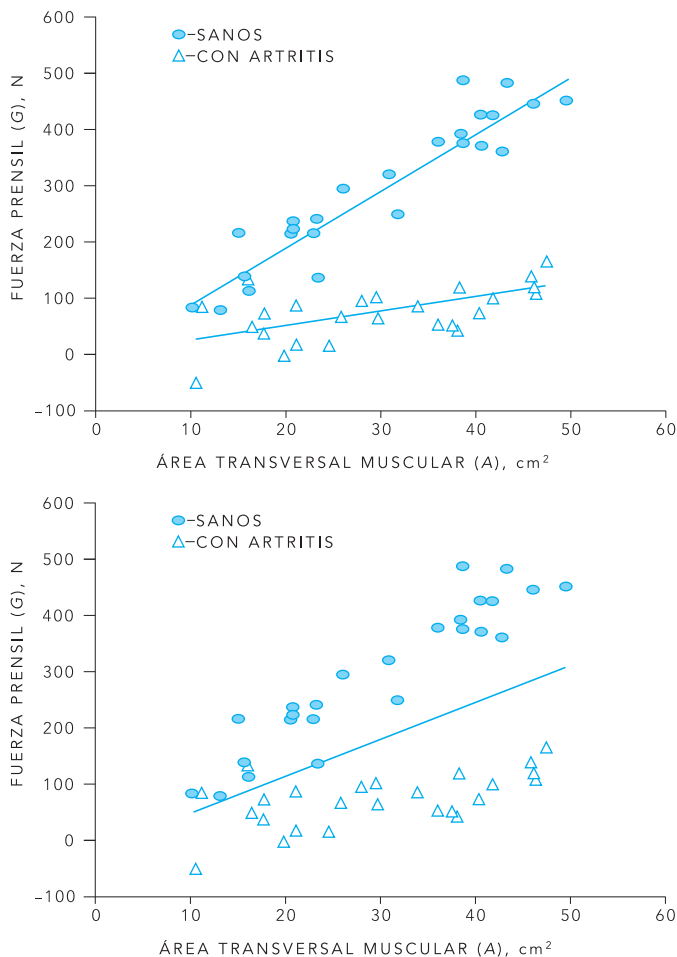


Figura 8-9 Para comprobar si la relación entre el área transversal muscular y la fuerza de prensión es similar en ambos grupos de personas (individuos sanos y sujetos con artritis), primero se ajustan los datos para cada grupo por separado (**A**) y luego juntos (**B**). Si fuera verdadera la hipótesis nula que afirma que no existe diferencia alguna, la variación sobre las líneas de regresión que se ajustan por separado será similar a la variación cuando ambos conjuntos de datos se ajustan por separado.

Cuadro 8-2 Comparación de la relación entre la fuerza prensil y el área transversal muscular en individuos sanos y personas con artritis (véase las figs. 8-8 y 8-9)

	Sanos	Artritis	Todos
Tamaño de la muestra, n	25	25	50
Intersección a (s_a), N	-7.3 (25.3)	3.3 (22.4)	-23.1 (50.5)
Pendiente b (s_b), N/cm^2	10.19 (.789)	2.41 (.702)	6.39 (1.579)
Error estándar del cálculo $s_{y \cdot x} N$	45.7	40.5	129.1

cálculo acumulado de la varianza en torno de ambas líneas de regresión relacionadas por separado es:

$$s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_p}^2 = \frac{(n_{\text{sano}} - 2)s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_{\text{sano}}}^2 + (n_{\text{artritis}} - 2)s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_{\text{artritis}}}^2}{n_{\text{sano}} + n_{\text{artritis}} - 4}$$

$$= \frac{(25 - 2)45.7^2 + (25 - 2)40.5^2}{25 + 25 - 4} = 1\,864\,N^2$$

A continuación se reducen los datos a una sola ecuación de regresión, sin importar cuál sea el grupo al que pertenece cada sujeto; la figura 8-9B muestra este resultado y los datos obtenidos al reducir los datos a una sola ecuación de regresión constituyen la última columna del cuadro 8-2. La varianza total de las observaciones en torno de la línea única de regresión es $s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_s}^2 = (129.1)^2 = 16\,667N^2$. Este valor es mayor que el observado al relacionar ambas curvas por separado. Con el fin de calcular la mejoría (reducción) de la varianza al relacionar dos curvas por separado, se computa:

$$s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_{\text{mej}}}^2 = \frac{(n_{\text{sano}} + n_{\text{artritis}} - 2)s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_s}^2 - (n_{\text{sano}} + n_{\text{artritis}} - 4)s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_p}^2}{2}$$

$$= \frac{(25 + 25 - 2)16\,667 - (25 + 25 - 4)1\,864}{2} = 714\,263N^2$$

Por último, se compara la mejoría de la varianza en torno de la línea de regresión que se obtiene al relacionar ambos grupos por separado (lo

que arroja la menor varianza residual) con la prueba de la F :

$$F = \frac{s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_{\text{mej}}}^2}{s_{\text{prensil} \cdot \text{área}_p}^2} = \frac{714\,263}{1\,864} = 383.188$$

Este valor es mayor que 5.10, que es el valor crítico de F para $P < 0.01$ con $\nu_d = 2$ y $\nu_d = n_{\text{sano}} + n_{\text{artritis}} - 4 = 25 + 25 - 4 = 46$ grados de libertad, de manera que se concluye que la relación entre la fuerza prensil y el área transversal difiere en los individuos sanos y las personas con artritis.

A continuación hay que explicar de dónde proviene esta diferencia. ¿Difieren las intersecciones o pendientes? Para responder a esta pregunta se comparan las intersecciones y pendientes de ambas ecuaciones de regresión, primero las intersecciones. Si se sustituyen los resultados del cuadro 8-2 en las ecuaciones anteriores para el caso de muestras del mismo tamaño:

$$s_{a_{\text{sano}} - a_{\text{artritis}}} = \sqrt{s_{a_{\text{sano}}}^2 + s_{a_{\text{artritis}}}^2} = \sqrt{(25.3)^2 + (22.4)^2} = 33.8N$$

y

$$t = \frac{a_{\text{sano}} - a_{\text{artritis}}}{s_{a_{\text{sano}} - a_{\text{artritis}}}} = \frac{(-7.3) - (3.3)}{33.8} = -0.314$$

cuya magnitud ni siquiera se acerca a exceder 2.013, que es el valor crítico de t para $P < 0.05$ con $\nu = n_{\text{sano}} + n_{\text{artritis}} - 4 = 46$ grados de libertad. Por lo tanto, no se infiere que las intersecciones de ambas líneas son distintas en forma significativa.

Un análisis similar que compara las pendientes arroja una $t = 7.367$, de manera que se concluye que las pendientes son distintas ($P < 0.001$). En consecuencia, el aumento de la fuerza prensil por unidad de incremento en el área transversal del músculo es menor en los pacientes con artritis que en los sujetos sanos.

CORRELACIÓN Y COEFICIENTES DE CORRELACIÓN

El análisis de regresión lineal de una muestra ofrece un cálculo sobre la manera, en promedio, como una variable dependiente cambia cuando una variable independiente varía y un cálculo de la variabilidad de la variable dependiente en torno de la línea de medias. Estos cálculos, y sus errores

estándar, permiten computar intervalos de confianza que demuestran la certeza con la que es posible pronosticar el valor de la variable dependiente para determinado valor de la variable independiente. No obstante, en algunos experimentos se miden juntas dos variables que cambian de forma simultánea, pero ninguna se puede considerar como variable dependiente. En estos experimentos se abandona cualquier premisa sobre causalidad y tan sólo se busca describir la fuerza de la relación entre las dos variables. El *coeficiente de correlación*, que es un número de -1 a $+1$, se utiliza a menudo para medir la fuerza de esta relación. La figura 8-10 muestra que entre más estrecha sea la relación entre las dos varia-

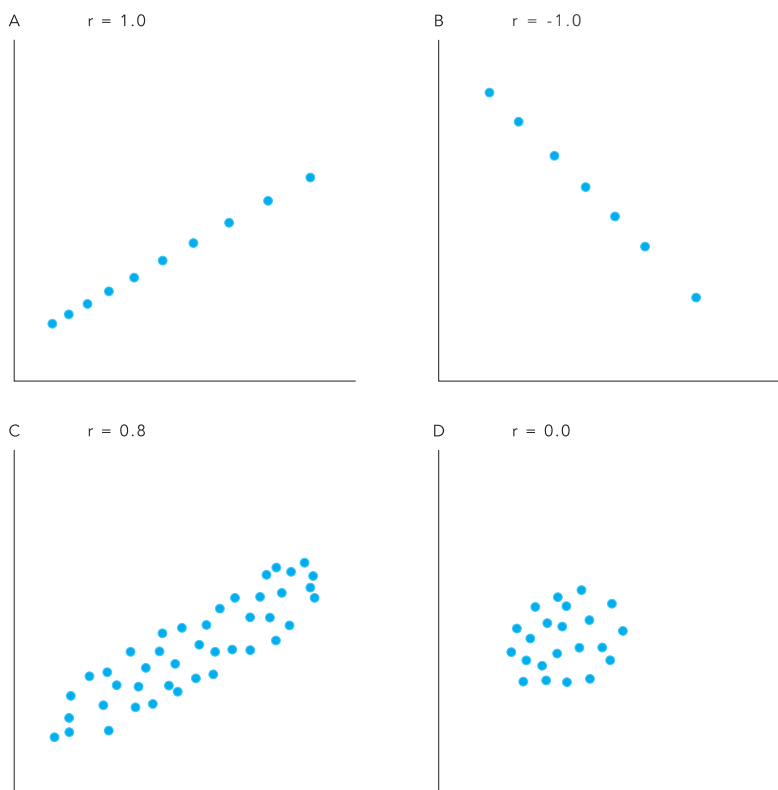


Figura 8-10 Entre más se acerque la magnitud del coeficiente de correlación a uno, menos dispersión habrá en la relación entre ambas variables. Cuanto más próximo esté el coeficiente de correlación a cero, más débil será la relación entre ambas variables.

bles, más cercana es también la magnitud de r a uno; entre más débil es la relación entre ambas variables, más cerca se encuentra r de cero. Hay que examinar ahora dos coeficientes de correlación.

El primero, llamado *coeficiente de correlación de producto-momento de Pearson*, cuantifica la fuerza de la relación entre dos variables que tienen una distribución normal, como las que se observan en la figura 8-1. Por lo tanto, ofrece otra perspectiva sobre los mismos datos analizados por medio de la regresión lineal. Cuando se alude *al* coeficiente de correlación, casi siempre significa el coeficiente de correlación de producto-momento de Pearson.

La segunda, el *coeficiente de correlación por rangos de Spearman*, se utiliza para medir la fuerza de una tendencia entre dos variables que se miden en una *escala ordinal*. En una escala ordinal las respuestas se pueden clasificar, pero no existe relación aritmética entre las diversas respuestas posibles. Por ejemplo, el froto de Papanicolaou, que es una prueba común de cáncer cervical, se clasifica según la escala siguiente: a) normal, b) cervicitis (inflamación, casi siempre por infección), c) displasia leve a moderada (células anormales pero no cancerosas), d) displasia moderada a grave y e) presencia de células cancerosas. En este caso, una calificación de 4 se refiere a un problema más grave que una calificación de 2, pero *no* en todos los casos es el *doble* de grave. Esta situación contrasta con las observaciones que se miden en una *escala de intervalos*, en la que existe una relación aritmética entre las respuestas. Por ejemplo, los marcianos que pesan 16 g *son* dos veces más pesados que los que pesan 8 g. Las escalas ordinales se utilizan muchas veces en la clínica cuando el problema se clasifica de acuerdo con la gravedad.

Coeficiente de correlación de producto-momento de Pearson

El problema de describir la fuerza de la relación entre dos variables está muy ligado al problema de la regresión lineal, de manera que ¿por qué no hacer tan sólo a una variable dependiente de la otra? La figura 8-11 muestra que la inversión de los papeles de las dos variables cuando se calcula la línea de regresión origina líneas de regresión *distintas*. Esta situación surge puesto que al calcular la pendiente y la intersección de la línea de regresión se minimiza la suma de los cuadrados de las desviaciones entre la línea de regresión y los valores observados de la variable *dependiente*. Si se invierten los papeles de ambas variables, se obtiene

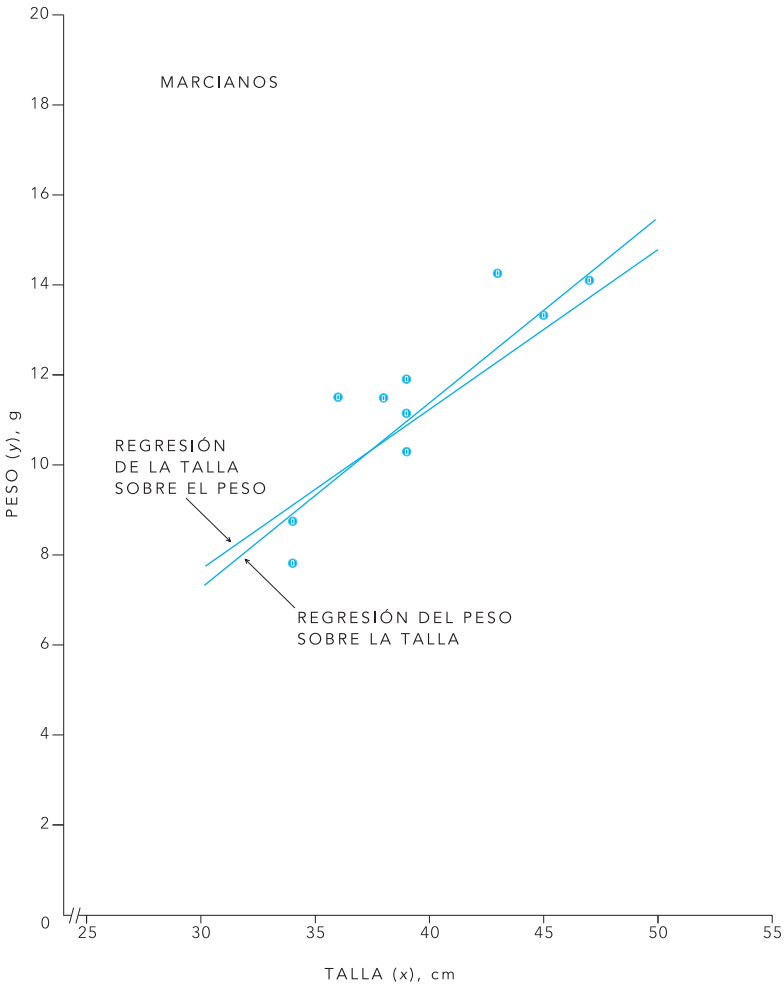


Figura 8-11 La regresión de y sobre x arroja una línea de regresión distinta respecto de la regresión de x sobre y para los mismos datos. El coeficiente de correlación es el mismo en ambos casos.

una variable dependiente distinta, así que los valores desiguales de la intersección y la pendiente minimizan la suma de los cuadrados de las desviaciones. Se requiere una medida de esta relación que no obligue a

decidir en forma arbitraria que una de las variables es la variable independiente.

El coeficiente de correlación de producto-momento de Pearson r , es definido por:

$$r = \frac{\Sigma(X - \bar{X})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\Sigma(X - \bar{X})^2 \Sigma(Y - \bar{Y})^2}}$$

donde la sumas se encuentran sobre los puntos observados (X, Y) posee esta propiedad. Su valor no depende de la variable denominada x y y . La magnitud de r describe la *fuerza de la relación* entre ambas variables y el signo de r traduce la dirección de esta relación: $r = +1$ cuando ambas variables aumentan de forma simultánea (fig. 8-10A) y $r = -1$ cuando una disminuye conforme la otra se incrementa (fig. 8-10B). La figura 8-10C señala el caso más común de dos variables correlacionadas, aunque no de manera perfecta. La figura 8-10D exhibe dos variables que al parecer no tienen relación; $r = 0$.

El cuadro 8-3 muestra la manera de calcular el coeficiente de correlación al emplear la muestra de 10 puntos de la figura 8-3B. (Éstos son los mismos datos utilizados para ilustrar el cálculo de la línea de regresión en el cuadro 8-1 y la figura 8-5B.) Según el cuadro 8-3, $n = 10$, $\bar{X} = \Sigma X/n = 369/10 \text{ cm} = 36.9 \text{ cm}$, y $\bar{Y} = \Sigma Y/n = 103.8/10 \text{ g} = 10.38 \text{ g}$, de

Cuadro 8-3 Cálculo del coeficiente de correlación para la muestra de la figura 8-3B

Talla observada $X, \text{ cm}$	Peso observado $Y, \text{ g}$	$(X - \bar{X}),$ cm	$(Y - \bar{Y}),$ g	$(X - \bar{X})(Y - \bar{Y}),$ $\text{cm} \cdot \text{g}$	$(X - \bar{X})^2,$ cm^2	$(Y - \bar{Y})^2,$ g^2
31	7.8	-5.9	-2.6	15.2	34.8	6.7
32	8.3	-4.9	-2.1	10.2	24.0	4.3
33	7.6	-3.9	-2.8	10.8	15.2	7.7
34	9.1	-2.9	-1.3	3.7	8.4	1.6
35	9.6	-1.9	-0.8	1.5	3.6	0.3
35	9.8	-1.9	-0.6	1.1	3.6	2.0
40	11.8	3.1	1.4	4.4	9.6	2.0
41	12.1	4.1	1.7	7.1	16.8	3.0
42	14.7	5.1	4.3	22.0	26.0	18.7
46	13.0	9.1	2.6	23.8	82.8	6.9
369	103.8	0.0	0.0	99.9	224.9	51.8

manera que $\Sigma(X - \bar{X})(Y - \bar{Y}) = 99.9 \text{ g} \times \text{cm}$, $\Sigma(X - \bar{X})^2 = 224.9 \text{ cm}^2$ y $\Sigma(Y - \bar{Y})^2 = 51.8 \text{ g}^2$. Se sustituyen estos números en la definición del coeficiente de correlación para obtener:

$$r = \frac{99.9 \text{ g} \cdot \text{cm}}{\sqrt{224.9 \text{ cm}^2 \cdot 51.8 \text{ g}^2}} = 0.925$$

Para percibir mejor el significado de la magnitud de un coeficiente de correlación, el cuadro 8-4 enumera los valores de los coeficientes de correlación para las observaciones de las figuras 8-2 y 8-8.

Relación entre regresión y correlación

Desde luego, es posible calcular un coeficiente de correlación para cualquier dato que resulta adecuado para un análisis de regresión lineal. En realidad, los coeficientes de correlación del cuadro 8-3 se calcularon a partir de los mismos ejemplos utilizados para ilustrar el análisis de regresión. En el contexto del análisis de regresión es posible acentuar el significado del coeficiente de correlación. No hay que olvidar que se seleccionó la ecuación regresiva que reduce al mínimo la suma de los cuadrados de las desviaciones entre los puntos en la línea de regresión y el valor de la variable dependiente en cada valor observado de la variable independiente. Se puede demostrar que el coeficiente de correlación también es igual a:

$$r = \sqrt{1 - \frac{\text{suma de las desviaciones al cuadrado de la línea de regresión}}{\text{suma de las desviaciones al cuadrado de la media}}}$$

donde se miden las desviaciones para la variable dependiente.

Cuadro 8-4 Correlaciones entre las variables de los ejemplos

Figura	Variables	Coeficiente de correlación, <i>r</i>	Tamaño de la muestra, <i>n</i>
8-7	Talla y peso de los marcianos	0.925	10
8-9A	Fuerza prensil y área transversal muscular en personas sanas	0.938	25
8-9B	Fuerza prensil y área transversal muscular en personas sanas	0.581	25

Si SS_{res} es igual a la suma de los cuadrados de las desviaciones (residuales) de la línea de regresión y SS_{tot} es igual a la suma total de las desviaciones al cuadrado de la media de la variable dependiente, entonces:

$$r = \sqrt{1 - \frac{SS_{\text{res}}}{SS_{\text{tot}}}}$$

Cuando no existe variación en las observaciones de la regresión $SS_{\text{res}} = 0$, el coeficiente de correlación es igual a uno (o -1), lo que indica que es posible pronosticar con certeza la variable dependiente a partir de la variable independiente. Por otro lado, cuando la variación residual en torno de la regresión es la misma que la variación en torno del valor promedio de la variable dependiente, $SS_{\text{res}} = SS_{\text{tot}}$, entonces no existe tendencia en los datos y $r = 0$. No es posible pronosticar la variable dependiente a partir de la variable independiente.

El coeficiente de correlación al cuadrado, r^2 , se conoce como *coeficiente de determinación*. Por lo tanto, si se toma como base la ecuación precedente:

$$r^2 = 1 - \frac{SS_{\text{res}}}{SS_{\text{tot}}}$$

y SS_{tot} es una medida de la variación total de la variable dependiente, se asevera que el coeficiente de determinación es la fracción de la varianza total en la variable dependiente que se “explica” por medio de la ecuación de regresión. Esta terminología es un tanto confusa, puesto que la línea de regresión no “explica” nada en términos de proporcionar un mecanismo para comprender la relación existente entre las variables dependiente e independiente. No obstante, el coeficiente de determinación constituye una buena descripción sobre la manera como una línea recta describe con claridad la relación entre ambas variables.

Asimismo, la suma de los cuadrados de las desviaciones de la línea de regresión, SS_{res} , es de $(n - 2)s_{y \cdot x}^2$ y la suma de los cuadrados de las desviaciones respecto de la media, SS_{tot} , es de sólo $(n - 1)s_y^2$. (Recuérdese la definición de la varianza de la muestra o la desviación estándar.) De esta manera, el coeficiente de correlación se vincula con los resultados del análisis de regresión según:

$$r = \sqrt{1 - \frac{n - 2}{n - 1} \frac{s_{y \cdot x}^2}{s_y^2}}$$

Por consiguiente, conforme la desviación estándar de los residuales respecto de la regresión $s_{y \cdot x}$ disminuye en relación con la variación total de la variable dependiente, que se mide por medio de s_y , la relación $s_{y \cdot x}/s_y$ decrece y el coeficiente de correlación aumenta. En consecuencia, cuanto mayor sea el valor del coeficiente de correlación, mayor será la precisión para pronosticar la variable dependiente a partir de la variable independiente.

Sin embargo, este método debe utilizarse con cautela dado que la certeza que se describe con el intervalo de confianza suele ser más informativa, en el sentido de que permite calcular el grado de certeza para el pronóstico en relación con la magnitud del efecto que tiene importancia clínica o científica. Como se muestra en la figura 8-7, es posible tener correlaciones mucho mayores de 0.9 (que por lo general se consideran bastante respetables en la investigación biomédica) y aún tener incertidumbre en cuanto al valor de otra observación para determinado número del valor independiente.

Además, el coeficiente de correlación está vinculado con la pendiente de la ecuación de regresión según la cual:

$$r = b \frac{s_x}{s_y}$$

Es posible utilizar el argumento intuitivo siguiente para justificar esta relación: cuando no existe nexo entre las dos variables que se estudian, tanto la pendiente de la regresión como el coeficiente de correlación son de cero.

Cómo comprobar hipótesis sobre coeficientes de correlación

Ya en este capítulo se buscó una tendencia al probar la hipótesis que afirma que la pendiente de la línea de medias es de cero con la prueba de la t :

$$t = \frac{b}{s_b}$$

con $v = n - 2$ grados de libertad. Puesto que se reconoció que el coeficiente de correlación es de cero cuando la pendiente de la regresión es de cero, se probará la hipótesis según la cual no existe tendencia que re-

lacione a dos variables tras probar la hipótesis que sostiene que el coeficiente de correlación es de cero con la prueba de la t :

$$t = \frac{r}{\sqrt{(1 - r^2)/(n - 2)}}$$

con $\nu = n - 2$ grados de libertad. Aunque este panorama estadístico parece extraño, es sólo otra forma de escribir la estadística de la t empleada para probar la hipótesis que afirma que $\beta = 0$.[†]

Alcance y selectividad de las revistas

Como parte de la evaluación de los lineamientos de las revistas médicas acerca de la manera en que los editores revisan los aspectos estadísticos de los manuscritos que publican, Steven Goodman *et al.** investigaron una muestra de publicaciones médicas. Además de interrogar a los edi-

*Para ello, recuérdese que:

$$r = \sqrt{1 - \frac{n - 2}{n - 1} \frac{s_{y \cdot x}^2}{s_y^2}}$$

de manera que:

$$s_{y \cdot x}^2 = \frac{n - 1}{n - 2} (1 - r^2) s_y^2$$

Debe usarse este resultado para eliminar $s_{y \cdot x}$ de:

$$s_b = \frac{1}{\sqrt{n - 1}} \frac{s_{y \cdot x}}{s_x}$$

y obtener:

$$s_b = \frac{s_y}{s_x} \sqrt{\frac{1 - r^2}{n - 2}}$$

Se sustituye este resultado y además $b = r(s_y/s_x)$ por $t = b/s_b$ para obtener la prueba de la t para el coeficiente de correlación:

$$t = \frac{r(s_y/s_x)}{(s_y/s_x) \sqrt{(1 - r^2)/(n - 2)}} = \frac{r}{\sqrt{(1 - r^2)/(n - 2)}}$$

[†]S. N. Goodman, D. G. Altman S. L. George, "Statistical Reviewing Policies of Medical Journals," *J. Gen. Intern. Med.* **13**:753-756, 1998.

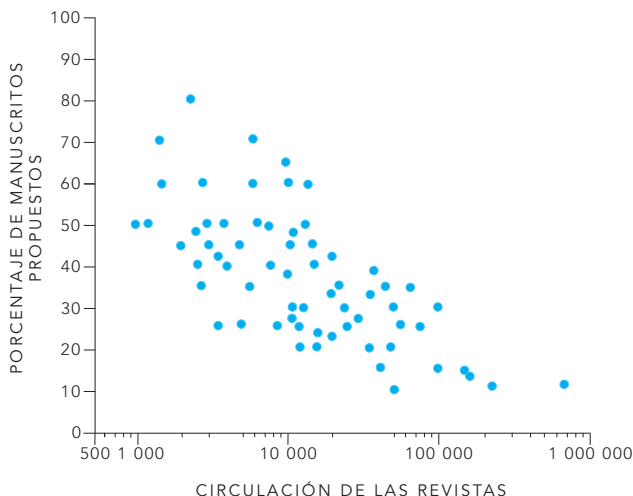


Figura 8-12 Relación aparente entre la fracción de artículos seleccionados para su publicación y la circulación (logaritmo) de la revista; las revistas más grandes son más selectivas. (Basado en la Fig. 1 de S. N. Goodman, D. G. Altman, S. L. George, "Statistical Reviewing Policies of Medical Journals," *J. Gen. Intern. Med.* **13**:753-756, 1998.)

tores sobre sus directrices en relación con la revisión estadística, Goodman *et al.* recolectaron datos sobre el porcentaje de manuscritos propuestos que se aceptaban al final para su publicación y la magnitud de la circulación de la revista. La figura 8-12 muestra los resultados de estas dos variables, lo que permite comprobar si las revistas más importantes son más selectivas.

Nótese que en lugar de incluir en la gráfica el índice de publicación y la circulación, en la figura 8-12 aparece el logaritmo de la circulación. La razón de esta *transformación de una variable* es que era necesario ajustar la escala para que la línea se acercara más a la correlación, lo que exige la inclusión de los datos en una línea recta. (El coeficiente de correlación de Spearman descrito en la sección siguiente no exige esta medida.) La transformación de variables es una herramienta bastante común en los métodos estadísticos más avanzados que explica ciertas fallas de normalidad o linealidad.* Las transformaciones logarítmicas

*Para obtener una descripción más detallada de la transformación de variables, véase S. A. Glantz y B. K. Slinker, *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance* (2a. ed.), New York: McGraw-Hill, 2001, pp 150–153, 163–166.

son en particular útiles cuando las observaciones abarcan varios órdenes de magnitud, como sucede en este caso. Ésta es una situación frecuente en los estudios sobre la dosis farmacológica.

La correlación entre el índice de aceptación y (logaritmo de) la circulación de la revista, con base en las 113 revistas que conformaron la muestra de la figura 8-12, es de 0.64. Para probar la hipótesis nula que afirma que no existe relación lineal entre el índice de aceptación y el logaritmo de la circulación de la revista, se calcula:

$$t = \frac{0.64}{\sqrt{(1 - 0.64^2) / (113 - 2)}} = 8.78$$

El valor calculado de t es mayor de $t_{0.001} = 3.38$ para $\nu = 113 - 2 = 111$ grados de libertad, de tal modo que se concluye que existe una correlación entre el tamaño de la revista y la selectividad ($P < 0.001$).

¿*Prueba* este resultado que entre mayor es la circulación más selectiva es la revista? No. Un investigador no puede manipular la circulación de la muestra de 113 revistas que aparece en la figura 8-12, de manera que estos datos son el resultado de un estudio de observación y no de uno experimental. Estas dos variables quizá estén relacionadas con una tercera *variable desconcertante* que provoca que ambas variables cambien de forma simultánea. En realidad, en este caso tal vez la variable desconcertante es la calidad percibida de la revista y los autores desean presentar sus manuscritos a revistas más competitivas por tener más prestigio y mayor calidad.

Al interpretar los resultados del análisis de regresión es importante distinguir entre un estudio de observación y uno experimental. Cuando los investigadores pueden manipular de forma activa la variable independiente y observar cambios en la variable dependiente, es posible inferir conclusiones poderosas sobre el modo en que los cambios de la variable independiente *inducen* cambios en la variable dependiente. Por otro lado, cuando los investigadores únicamente observan la forma en que cambian juntas dos variables, tan sólo pueden observar que existe una *relación* entre ellas en la que una cambia a medida que lo hace también la otra. No es posible descartar la posibilidad de que ambas variables respondan en forma independiente a una tercer factor y que la variable independiente no modifique en verdad de manera causal a la variable dependiente.

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN POR RANGOS DE SPEARMAN

Muchas veces es conveniente comprobar la hipótesis según la cual existe cierta tendencia en un estado clínico, que se mide en una escala ordinal, conforme otra variable cambia. El coeficiente de correlación de producto-momento de Pearson es una estadística paramétrica diseñada para aplicarse en datos de distribución normal a lo largo de escalas de intervalo, de manera que no es posible emplearlo. Además, exige que la tendencia que relaciona a las dos variables sea lineal. Cuando la muestra sugiere que la población a partir de la cual se obtuvieron ambas variables no satisface estos criterios, se puede calcular una medida de relación con base en los rangos en lugar de los valores de las observaciones. Este nuevo coeficiente de correlación, llamado *coeficiente de correlación por rangos de Spearman*, r_s , se basa en rangos y puede aplicarse a datos que se cuantifican con la escala ordinal.* El coeficiente de correlación por rangos de Spearman es una estadística *no paramétrica* dado que no exige que las observaciones se obtengan de una población de distribución normal.†

La idea en la que se basa el coeficiente de correlación por rangos de Spearman es sencilla. Los valores de ambas variables se clasifican en or-

*Existe otro coeficiente de correlación por rangos conocido como *coeficiente de correlación por rangos de Kendall*, τ , que se puede generalizar para el caso en el que hay varias variables independientes. Para los problemas en los que sólo existen dos variables proporciona conclusiones idénticas a las del coeficiente de correlación de rangos de Spearman, si bien el valor de τ para determinado grupo de observaciones difiere del valor de r_s con las mismas observaciones. Para una descripción más detallada sobre ambas técnicas, véase S. Siegel y N. J. Castellar, Jr., *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences* (2a. ed.), McGraw-Hill, New York, 1988, cap. 9, "Measures of Association and Their Tests of Significance."

†Además de diseñarse de manera explícita para analizar los datos en una escala de rangos, los métodos no paramétricos se pueden usar en los casos en los cuales la suposición de normalidad en la que se fundan los métodos paramétricos no se cumple o bien no desea presuponer que se cumple. Cuando no se cumplen las suposiciones de los métodos paramétricos, se pueden utilizar los métodos no paramétricos. Ya sea que se empleen los métodos no paramétricos o los paramétricos, los primeros tienen casi siempre una potencia inferior. En el caso de las correlaciones de Pearson (paramétrico) y Spearman (no paramétrico), esta diferencia es mínima. Por ejemplo, para un tamaño mayor de 10, la potencia del coeficiente de Spearman se calcula de la misma forma que el coeficiente de Pearson, pero σ_z se calcula como:

$$\sigma_z = \sqrt{\frac{1.060}{n-3}}$$

esto es, se usa 1.060 en el numerador en lugar de 1.000.

den ascendente (o descendente) y se toman en cuenta los signos de los valores. Por ejemplo, la clasificación 1, -1 y 2 (desde el valor menor, -1, hasta el valor mayor, 2) suministra los rangos 2, 1 y 3, respectivamente. A continuación, la correlación entre producto y momento de Pearson entre los rangos (al contrario de las observaciones) se calcula con la misma fórmula. Una fórmula matemática equivalente del coeficiente de correlación por rangos de Spearman más fácil de calcular es la siguiente:

$$r_s = 1 - \frac{6\sum d^2}{n^3 - n}$$

donde d es la diferencia de los dos rangos vinculados con cada punto. El coeficiente de correlación resultante se puede comparar con la población de valores posibles que habría si en verdad no existiera relación entre ambas variables. Si el valor de r_s de los datos es mayor que este valor crítico, se concluye que las observaciones no son consistentes con la hipótesis de la relación ausente entre ambas variables.

El cuadro 8-5 ilustra la forma de calcular r_s para las observaciones de la figura 8-3. Ambas variables (talla y peso) se clasifican de 1 a 10 (puesto que existen 10 puntos de datos): 1 se asigna al menor valor y 10 al mayor. En caso de empate, como sucede cuando la talla es de 35 cm, se

Cuadro 8-5 Cálculo del coeficiente de correlación ordinal de Spearman para las observaciones de la figura 8-3

Talla		Peso		Diferencia de rangos d
Valor, cm	Rango*	Valor, g	Rango*	
31	1	7.7	2	-1
32	2	8.3	3	-1
33	3	7.6	1	2
34	4	9.1	4	0
35	5.5	9.6	5	0.5
35	5.5	9.9	6	-0.5
40	7	11.8	7	0
41	8	12.2	8	0
42	9	14.8	9	0
46	10	15.0	10	0

*1 = valor más pequeño; 10 = valor más grande.

asigna a ambos valores el promedio de los rangos que se usarían en caso de no existir un empate. Puesto que el peso tiende a aumentar con la talla, los rangos de ambas variables aumentan de modo simultáneo. La correlación de Pearson de estas dos listas de rangos es el coeficiente de correlación por rangos de Spearman.

El coeficiente de correlación por rangos de Spearman para los datos del cuadro 8-5 es el siguiente:

$$r_s = 1 - \frac{6[(-1)^2 + (-1)^2 + 2^2 + 0^2 + 0.5^2 + (-0.5)^2 + 0^2 + 0^2 + 0^2 + 0^2]}{10^3 - 10}$$
$$= 0.96$$

El cuadro 8-6 ofrece varios riesgos de incurrir en un error de tipo I. El valor observado de r_s es mayor que 0.903, que es el valor crítico para el último 0.1% de valores cuando existe $n = 10$ puntos de datos, de tal forma que se puede concluir que existe una relación entre el peso y la talla ($P < 0.001$).

Cuadro 8-6 Valores críticos para el coeficiente de correlación por rangos de Spearman*

<i>n</i>	Probabilidad de que <i>P</i> sea mayor								
	0.50	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01	0.005	0.002	0.001
4	0.600	1.000	1.000						
5	0.500	0.800	0.900	1.000	1.000				
6	0.371	0.657	0.829	0.886	0.943	1.000	1.000		
7	0.321	0.571	0.714	0.786	0.893	0.929	0.964	1.000	1.000
8	0.310	0.524	0.643	0.738	0.833	0.881	0.905	0.952	0.976
9	0.267	0.483	0.600	0.700	0.783	0.833	0.867	0.917	0.933
10	0.248	0.455	0.564	0.648	0.745	0.794	0.830	0.879	0.903
11	0.236	0.427	0.536	0.618	0.709	0.755	0.800	0.845	0.873
12	0.217	0.406	0.503	0.587	0.678	0.727	0.769	0.818	0.846
13	0.209	0.385	0.484	0.560	0.648	0.703	0.747	0.791	0.824
14	0.200	0.367	0.464	0.538	0.626	0.679	0.723	0.771	0.802
15	0.189	0.354	0.446	0.521	0.604	0.654	0.700	0.750	0.779
16	0.182	0.341	0.429	0.503	0.582	0.635	0.679	0.729	0.762
17	0.176	0.328	0.414	0.485	0.566	0.615	0.662	0.713	0.748
18	0.170	0.317	0.401	0.472	0.550	0.600	0.643	0.695	0.728
19	0.165	0.309	0.391	0.460	0.535	0.584	0.628	0.677	0.712
20	0.161	0.299	0.380	0.447	0.520	0.570	0.612	0.662	0.696

(continúa)

Cuadro 8-6 Valores críticos para el coeficiente de correlación por rangos de Spearman* (*Continuación*)

<i>n</i>	Probabilidad de que <i>P</i> sea mayor							
	0.50	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01	0.005	0.001
21	0.156	0.292	0.370	0.435	0.508	0.556	0.599	0.681
22	0.152	0.284	0.361	0.425	0.496	0.544	0.586	0.667
23	0.148	0.278	0.353	0.415	0.486	0.532	0.573	0.654
24	0.144	0.271	0.344	0.406	0.476	0.521	0.562	0.642
25	0.142	0.265	0.337	0.398	0.466	0.511	0.551	0.630
26	0.138	0.259	0.331	0.390	0.457	0.501	0.541	0.619
27	0.136	0.255	0.324	0.382	0.448	0.491	0.531	0.608
28	0.133	0.250	0.317	0.375	0.440	0.483	0.522	0.598
29	0.130	0.245	0.312	0.368	0.433	0.475	0.513	0.589
30	0.128	0.240	0.306	0.362	0.425	0.467	0.504	0.580
31	0.126	0.236	0.301	0.356	0.418	0.459	0.496	0.571
32	0.124	0.232	0.296	0.350	0.412	0.452	0.489	0.563
33	0.121	0.229	0.291	0.345	0.405	0.446	0.482	0.554
34	0.120	0.225	0.287	0.340	0.399	0.439	0.475	0.547
35	0.118	0.222	0.283	0.335	0.394	0.433	0.468	0.539
36	0.116	0.219	0.279	0.330	0.388	0.427	0.462	0.533
37	0.114	0.216	0.275	0.325	0.383	0.421	0.456	0.526
38	0.113	0.212	0.271	0.321	0.378	0.415	0.450	0.519
39	0.111	0.210	0.267	0.317	0.373	0.410	0.444	0.513
40	0.110	0.207	0.264	0.313	0.368	0.405	0.439	0.507
41	0.108	0.204	0.261	0.309	0.364	0.400	0.433	0.501
42	0.107	0.202	0.257	0.305	0.359	0.395	0.428	0.495
43	0.105	0.199	0.254	0.301	0.355	0.391	0.423	0.490
44	0.104	0.197	0.251	0.298	0.351	0.386	0.419	0.484
45	0.103	0.194	0.248	0.294	0.347	0.382	0.414	0.479
46	0.102	0.192	0.246	0.291	0.343	0.378	0.410	0.474
47	0.101	0.190	0.243	0.288	0.340	0.374	0.405	0.469
48	0.100	0.188	0.240	0.285	0.336	0.370	0.401	0.465
49	0.098	0.186	0.238	0.282	0.333	0.366	0.397	0.460
50	0.097	0.184	0.235	0.279	0.329	0.363	0.393	0.456

*Para muestras mayores de 50 se utiliza:

$$t = \frac{r_s}{\sqrt{(1 - r_s^2) / (n - 2)}}$$

con $\nu = n - 2$ grados de libertad para obtener un valor aproximado de P .

Fuente: adaptado de J. H. Zar, *Biostatistical Analysis*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1974, p. 498. Usado con autorización.

Desde luego, en este ejemplo era posible utilizar también la correlación de producto-momento de Pearson. Si los datos se midieran en una escala ordinal, se habría usado el coeficiente de correlación por rangos de Spearman.

Uso variable de pruebas de laboratorio entre los internos: relación con la calidad de la atención

¿El número de análisis de laboratorio delinea a un médico cuidadoso y minucioso o a uno que gasta en forma descuidada el dinero de los pacientes? Para responder a esta interrogante, Steven Schroeder *et al.** estudiaron la aplicación de análisis de laboratorio entre 21 médicos internos. Un grupo de miembros facultativos calificó la capacidad de cada interno en relación con la de los demás. Esta calificación crea una escala ordinal. El interno con la mayor capacidad clínica se calificó con el número uno y el que tenía una capacidad clínica menor lo hizo con el número 21. Los investigadores midieron la intensidad con la que utilizaban los análisis de laboratorio y calcularon el costo total de los servicios que cada interno ordenaba durante los primeros tres días de hospitalización de cada paciente, cuando se establece el diagnóstico en forma activa. Se calculó el costo promedio de estos análisis para cada grupo de pacientes de cada interno y se clasificó en orden ascendente. La figura 8-13 muestra los resultados de este método. Schroeder *et al.* concluyeron que la correlación de Spearman para estos dos grupos de rangos fue de -0.13 . Este valor no es mayor que 0.435 , que es el valor crítico de r_s para que se lo considere “grande” con una $P < 0.05$.

¿Significa esto que no hay una relación evidente entre la calidad de un interno y la cantidad de dinero gastado en análisis de laboratorio? No. La figura 8-13B muestra que tal vez existe una relación entre la calidad de la atención y el monto gastado en análisis de laboratorio. Los internos menos hábiles tienden a ubicarse en los extremos del espectro de los costos; solicitan muchos menos o muchos más análisis que los internos que son más capaces.

¿Qué es lo que produjo este error aparente? El análisis de correlación, sea por medio del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, se basa en la presuposición de que si dos variables están relacionadas, dicho vínculo establece una tendencia ascendente o descendente.

*S. A. Schroeder, A. Schlifman, y T. E. Piemine, “Variation Among Physicians in Use of Laboratory Tests: Relation to Quality of Care,” *Med. Care*, **12**:709-713, 1974.

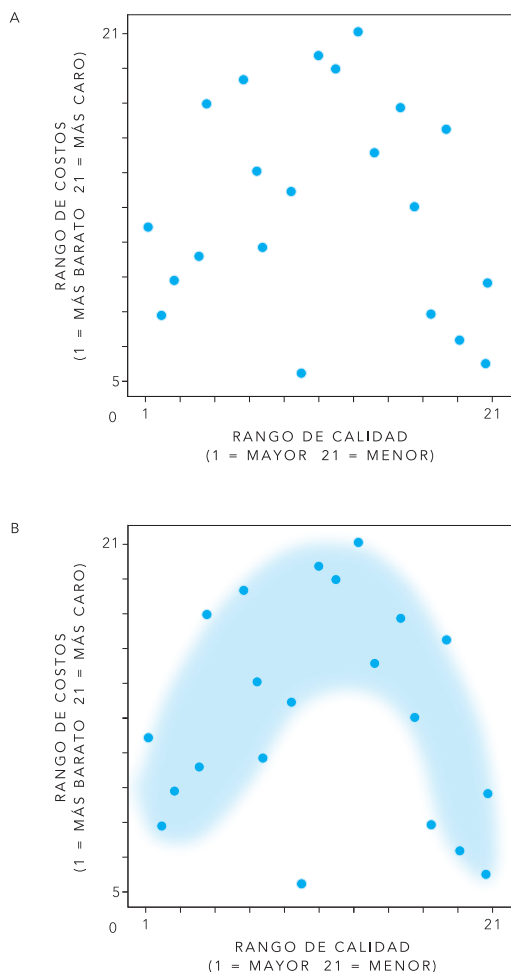


Figura 8-13 **A**, relación entre la capacidad clínica relativa de 21 internos y la cantidad relativa de dinero que cada uno gasta en exámenes de laboratorio durante los primeros tres días de hospitalización de un paciente. El coeficiente de correlación de Spearman para estos datos es de sólo -0.13 , cuya interpretación sugiere que no existe relación entre la capacidad clínica y el gasto en exámenes de laboratorio. **B**, no obstante, al examinar con más detenimiento los datos, se observa que los mejores y peores internos gastaron menos que los que tienen una capacidad mediana. Las técnicas de correlación no suelen reconocer estas relaciones con forma de U, así que es importante examinar los datos brutos y los resultados numéricos de un análisis de regresión o correlación. (Adaptado de la fig. 1 de S. A. Schroeder, A. Schlifman, y T. E. Piemine, "Variation Among Physicians in Use of Laboratory Tests: Relation to Quality of Care," *Med. Care*, **12**:709-713, 1974.)

Cuando esta relación adquiere forma de U (como sucede en la fig. 8-13) las técnicas de correlación no detectan la relación.

Este ejemplo ilustra una regla importante que debe seguirse de manera estricta al emplear cualquier tipo de análisis de regresión o correlación: no sólo los números exigen atención. *Siempre hay que observar una gráfica de los datos brutos* para asegurarse de que los datos concuerdan con las suposiciones en las que se basa el método del análisis.

POTENCIA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA EN LA REGRESIÓN Y CORRELACIÓN

El cálculo de la potencia y el tamaño de la muestra para la regresión y la correlación es bastante sencillo y se basa en el hecho de que la comprobación de una pendiente que difiere de cero equivale a buscar un coeficiente de correlación distinto de cero.

La clave de estos cálculos consiste en transformar el coeficiente de correlación como sigue:

$$Z = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + r}{1 - r} \right)$$

Z tiene una distribución normal con una desviación estándar:

$$\sigma_Z = \sqrt{\frac{1}{n - 3}}$$

Por lo tanto:

$$z = \frac{Z}{\sigma_Z}$$

sigue una distribución normal estándar cuando no existe correlación entre las variables dependiente e independiente en la población de base. Si hay una correlación de ρ , entonces:

$$z = \frac{Z - Z_\rho}{\sigma_Z}$$

tiene una distribución normal, en la cual:

$$Z_{\rho} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho} \right)$$

Se utilizará lo anterior para calcular la potencia en forma análoga a lo que se hizo para la prueba de la t .*

Por ejemplo, se computa la potencia de un análisis de regresión para identificar una correlación de $\rho = 0.9$ en la población con una confianza de 95% basada en una muestra de 10 observaciones. De modo inicial se calcula:

$$Z_{\rho} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + \rho}{1 - \rho} \right) = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1 + .9}{1 - .9} \right) = 1.472$$

y

$$\sigma_Z = \sqrt{\frac{1}{n - 3}} = .378$$

Por lo tanto, cuando la correlación real en la población de base es de 0.9, la distribución de z se centra en $Z_{\rho}/\sigma_Z = 1.472/0.378 = 3.894$ (fig. 8-14; compárese la fig. 6-6).

Si se usa $\alpha = 0.05$ para exigir una confianza de 95% con el fin de asegurar que la correlación difiera de cero, entonces se rechaza la hipótesis nula cuando el valor de z para los datos es mayor de $z_{\alpha(2)} = 1.960$, que es el valor (de dos ramas) que define a los últimos valores de la distribución normal (según el cuadro 4-1). Este valor es de $1.960 - 3.894 = -1.934$ por debajo del centro de la distribución real de z . Según el

*Este hecho se puede utilizar también como método alternativo para comprobar la hipótesis de que el coeficiente de correlación es de cero tras calcular el intervalo de confianza para el coeficiente de correlación observado en forma de:

$$Z - z_{\alpha}\sigma_Z < Z_{\rho} < Z + z_{\alpha}\sigma_Z$$

y luego convertir los límites superiores e inferiores de Z a correlaciones al invertir la transformación de r en Z .

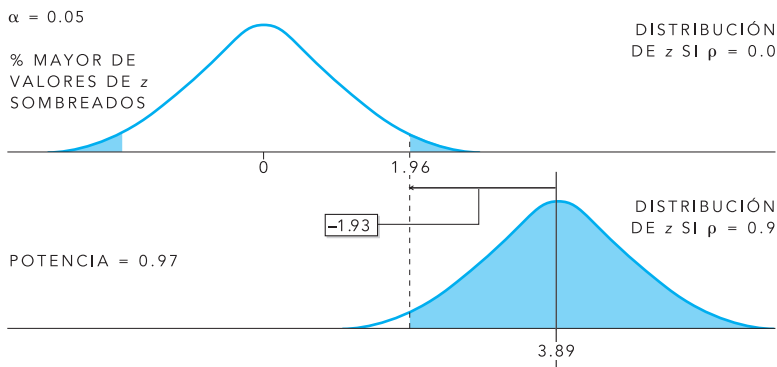


Figura 8-14 Potencia de una correlación para detectar una analogía en la población de $\rho = 0.9$ con una muestra de tamaño 10 y una confianza de 95% es el área bajo la distribución real de la estadística de la z ubicada arriba de $z_{\alpha} = 1.960$. Si $\rho = 0.9$, la distribución real de z se centra alrededor de 3.894.

cuadro 6-2, 0.97 de los posibles valores de z se encuentra a la derecha de -1.934 . En consecuencia, la potencia de una regresión lineal o correlación de 0.9 con 95% de confianza y una muestra de 10 es de 97%.

Este proceso se puede reducir hasta una ecuación simple. La potencia de la regresión lineal o correlación para identificar una correlación de ρ es el área de la distribución normal estándar que se encuentra a la derecha de:

$$z_{1-\beta(\text{superior})} = z_{\alpha(2)} - \frac{Z_{\rho}}{\sqrt{\frac{1}{n-3}}}$$

Para obtener el tamaño de la muestra necesario para detectar una correlación específica con determinada potencia a cierto nivel de confianza se resuelve esta ecuación para n :

$$n = \left(\frac{z_{\alpha(2)} - z_{1-\beta(\text{superior})}}{Z_{\rho}} \right)^2 + 3$$

COMPARACIÓN DE DOS MEDIDAS DIFERENTES DE LA MISMA COSA: MÉTODO DE BLAND-ALTMAN*

A menudo surge la necesidad, sobre todo en los estudios clínicos, de comparar dos maneras de medir el mismo componente, cuando ninguno de los métodos es perfecto. Por ejemplo, conforme la tecnología médica avanza se idean técnicas menos cruentas para cuantificar los parámetros fisiológicos. La duda que suscita la creación de estas técnicas modernas es la siguiente: ¿en qué medida concuerdan con las técnicas más antiguas y cruentas? Al evaluar cuán repetible es una medida aparecen interrogantes similares: si se mide lo mismo dos veces, ¿cuánto varían los resultados?, ¿por qué no calcular tan sólo una ecuación de regresión o coeficiente de correlación para ambos grupos de observaciones?

En primer lugar, ninguna variable es independiente natural y la elección de una modifica los resultados en una ecuación de regresión. La situación al comparar dos medidas clínicas imperfectas del mismo componente difiere del problema de *calibración*, que es común en la ciencia del laboratorio, en la cual se comparan valores medidos con un estándar conocido. Por ejemplo, se puede mezclar una cantidad conocida de sal con una cantidad conocida de agua destilada para obtener determinada concentración de solución salina y luego se miden las concentraciones de sal con algún aparato. De esta manera es posible trazar una gráfica de la concentración de la sal cuantificada y compararla con la concentración de sal real para obtener una curva de calibración. El error estándar del cómputo representaría una buena medida de la incertidumbre de la medida. Al contrastar dos medidas clínicas imperfectas no existe este estándar.

En segundo lugar, el coeficiente de correlación mide la fuerza de la conformidad en contra de la hipótesis nula de la relación ausente. Al comparar dos medidas del mismo componente, casi siempre existe una relación entre ambas medidas, de manera que la hipótesis nula de la relación ausente, que yace implícita al análisis de la correlación, carece de sentido.

En tercer lugar, la correlación depende de los límites de datos de la muestra. Si todos fueran iguales, entre más amplio sea el espectro de las observaciones, mayor será la correlación. La presencia de un elemento externo puede originar una correlación elevada incluso cuando existe una gran diseminación entre el resto de las observaciones.

*Esta sección describe material más avanzado, que puede omitirse sin perder la continuidad.

J. Martin Bland y Douglas Altman* diseñaron una técnica descriptiva sencilla para valorar la concordancia entre dos medidas clínicas imperfectas o la reiteración de las observaciones dobles. La idea es simple: la medida más sencilla de desacuerdo entre dos observaciones es la diferencia, de tal forma que tan sólo se calculan las diferencias entre todos los pares de observaciones. A continuación se calculan la media y la desviación estándar de estas diferencias. La diferencia media es una medida del *sesgo* entre dos observaciones y la desviación estándar es un parámetro de la variación entre ambas observaciones. Por último, puesto que ambas observaciones son igual de buenas (o malas), el mejor cálculo del valor verdadero de la variable que se mide es la media de dos observaciones. Al graficar la diferencia y la media se infiere si existen diferencias sistemáticas entre ambas técnicas como función de la magnitud del elemento cuantificado.

A continuación se ilustra el método de Bland-Altman con un ejemplo.

Evaluación de la insuficiencia mitral por medio de ecocardiografía

El corazón bombea sangre hacia el resto del organismo. La sangre viaja del lado derecho del órgano hacia los pulmones, donde absorbe oxígeno y libera gases residuales, y de ahí al lado izquierdo, desde donde se dirige hacia el resto del organismo y por último de nueva cuenta hacia el lado derecho. El efecto de bomba exige la presencia de válvulas en el interior del corazón para que la sangre se dirija hacia la dirección correcta cuando el corazón se contrae. La válvula ubicada entre los pulmones y el lado izquierdo del corazón, conocida como válvula mitral, evita que la sangre regrese a los pulmones cuando el lado izquierdo del corazón se contrae para impulsar la sangre hacia el resto del organismo. Cuando esta válvula se altera, permite que una parte de la sangre regrese a los pulmones cuando el lado izquierdo del corazón se contrae, situación que se conoce como *insuficiencia mitral*. Esta anomalía reduce la circulación anterógrada de sangre desde el corazón hasta el resto del organismo y tiene una serie de efectos adversos sobre los pulmones. Cuando es no-

*Para obtener una descripción más detallada del método de Bland-Altman, véase D. G. Altman y J. M. Bland, "Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies," *Statistician* **32**:307-317, 1983, o J. M. Bland y D. G. Altman, "Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Measures of Clinical Measurement," *Lancet* **1**(8476):307-310, 1986.

civa en grado suficiente, se requiere una operación de corazón abierto para sustituir la válvula. Por lo tanto, es importante en clínica medir la magnitud de la insuficiencia mitral.

La magnitud de la insuficiencia se mide por medio de la *fracción de reflujo*:

Fracción de reflujo

$$= \frac{\text{flujo mitral (hacia el lado izquierdo del corazón)} - \text{flujo aórtico (hacia el organismo)}}{\text{flujo mitral}}$$

Cuando la válvula mitral funciona de modo correcto, todo el flujo mitral del lado izquierdo del corazón aparece como la corriente que abandona la aorta y la fracción de reflujo es de cero. La insuficiencia progresiva de la válvula da lugar a una fracción de reflujo que aumenta hacia uno.

El método tradicional para medir la fracción de reflujo consiste en llevar a cabo un cateterismo cardíaco, en el cual se introduce un tubo pequeño (llamado catéter) desde una arteria del brazo o la pierna hasta el corazón; a continuación se inyecta una sustancia química conocida como medio de contraste que se opaca en las radiografías para delinear el reflujo en una radiografía con movimiento. Ésta es una técnica desagradable, cara y peligrosa.

Andrew MacIsaac *et al.** propusieron utilizar una técnica incruenta conocida como ecocardiografía Doppler para sustituir el cateterismo cardíaco en estos casos. En este método se emplea un aparato que emite ondas sónicas de alta frecuencia hacia el corazón y registra los ecos en el pecho del enfermo. Esta información se usa para cuantificar los flujos que entran y salen del corazón, tal y como el radar del clima mide los flujos de aire para rastrear tormentas y otros patrones climáticos. Compararon su método con el cateterismo cardíaco tradicional para evaluar el grado de concordancia entre ambos métodos.

El cuadro 8-7 muestra los resultados del estudio y la figura 8-15A incluye una gráfica de ambas medidas, en la cual cada individuo del estu-

*A. I. MacIsaac, I. G. McDonald, R. L. G. Kirsner, S. A. Graham, R. W. Gill, "Quantification of Mitral Regurgitation by Integrated Doppler Backscatter Power," *J. Am. Coll. Cardiol.* **24**:690-695, 1994. Datos usados con autorización.

Cuadro 8-7 Fracción de reflujo mitral según la ecocardiografía Doppler y el cateterismo cardíaco en 20 personas

Observaciones			
Doppler	Cateterismo	Diferencia	Media
0.49	0.62	-0.13	0.56
0.83	0.72	0.11	0.78
0.71	0.63	0.08	0.67
0.38	0.61	-0.23	0.50
0.57	0.49	0.08	0.53
0.68	0.79	-0.11	0.74
0.69	0.72	-0.03	0.71
0.07	0.11	-0.04	0.09
0.75	0.66	0.09	0.71
0.52	0.74	-0.22	0.63
0.78	0.83	-0.05	0.81
0.71	0.66	0.05	0.69
0.16	0.34	0.18	0.25
0.33	0.50	-0.17	0.42
0.57	0.62	-0.05	0.60
0.11	0.00	0.11	0.06
0.43	0.45	-0.02	0.44
0.11	0.06	0.05	0.85
0.31	0.46	-0.15	0.39
0.20	0.03	0.17	0.12
0.47	0.50	-0.03	0.49
		Media = -0.03	
		SD = 0.12	

dio contribuye con un punto. La correlación entre ambos métodos es de 0.89. Esto significa que la concordancia es razonable, pero no dice nada acerca de la naturaleza cuantitativa de la concordancia en términos de la propiedad con la que ambos métodos miden la fracción del reflujo mitral.

Además, el cuadro 8-7 muestra los cálculos necesarios para elaborar la descripción de Bland-Altman sobre el grado de concordancia de ambos métodos. La tercera columna en el cuadro representa las diferencias entre ambos cálculos de la fracción de reflujo y la última columna es la media de ambos métodos. La figura 8-15B incluye una gráfica de las diferencias y las respuestas promedio. Esta información establece

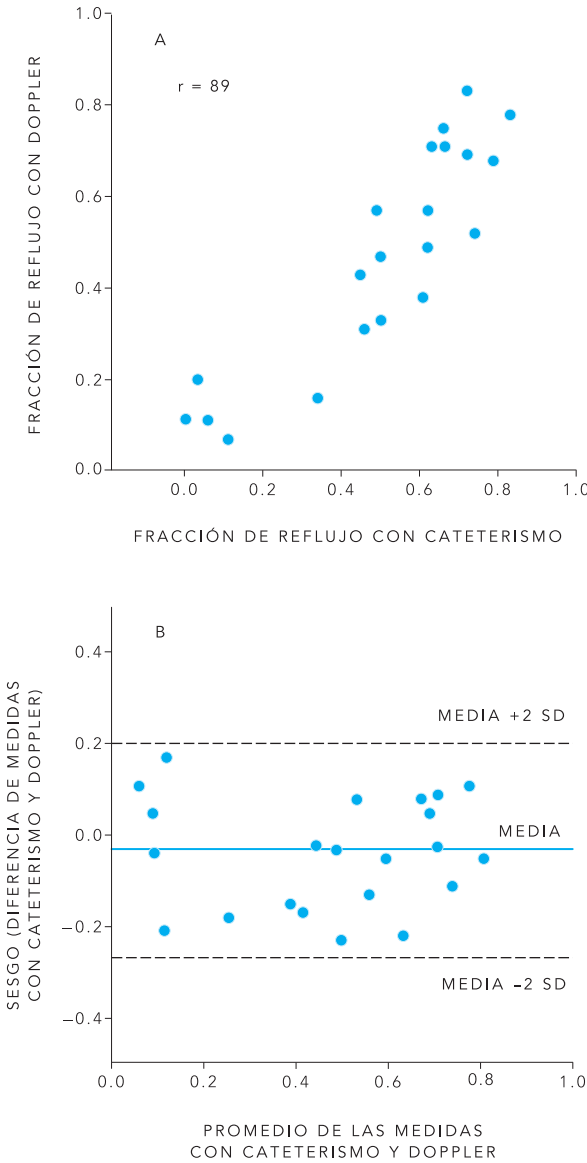


Figura 8-15 **A**, relación entre la fracción de reflujo mitral por medio de cateterismo cardíaco y ecocardiografía Doppler en 20 personas. **B**, curva de Bland-Altman para los datos mostrados en **A**. Nótese que la diferencia sistemática entre ambas medidas es mínima.

una serie de puntos. En primer lugar, la diferencia promedio en la fracción del reflujo entre ambos métodos es de sólo -0.03 , lo que indica que no existe un sesgo sistemático entre los dos métodos. En segundo lugar, la diferencia estándar de las diferencias es de 0.12 , que es bastante pequeña si se compara con el reflujo observado (que es hasta de 0.83). Tampoco existe un nexo aparente en la diferencia entre ambas observaciones y el reflujo mitral promedio. Si se toma el rango dos desviaciones estándar por arriba y debajo de la diferencia promedio se obtiene una medida del grado de divergencia entre ambos métodos. Estos resultados dan lugar a la conclusión de que la ecocardiografía Doppler proporciona una medida de reflujo mitral tan adecuada como la obtenida con el cateterismo cardíaco.

Existen otras técnicas similares para cuantificar la posibilidad de que varios observadores repitan dos observaciones del mismo componente o que un mismo observador repita varias observaciones.

RESUMEN

Los métodos descritos en este capítulo permiten medir la relación existente entre dos variables. Los pasos a seguir son los mismos en comparación con otros métodos estadísticos: primero se describe la naturaleza de la población subyacente, se resume esta información con los parámetros estadísticos correspondientes y por último se diseñan técnicas para calcular estos parámetros y sus errores estándar a partir de una o más muestras. Al relacionar dos variables por medio de regresión o correlación, es en particular importante examinar una gráfica de los datos para observar que los datos recolectados satisficieron las suposiciones en las que se basa el método estadístico utilizado.

PROBLEMAS

- 8-1** Dibuje una gráfica con los datos y calcule la regresión lineal de Y y X y el coeficiente de correlación para cada uno de los conjuntos siguientes de observaciones.

a

X	Y
30	40
37	50
30	40
47	60

b

X	Y
50	50
37	25
30	20
47	35
40	50

c

X	Y
30	50
37	62
30	50
47	72
40	10

b

X	Y
50	62
40	50
60	72

c

X	Y
50	13
40	10
60	23
20	60
25	74
20	60
35	84

En cada caso hay que trazar la línea de regresión en la misma gráfica que los datos. ¿Qué permanece igual y qué cambia?, ¿por qué?

8-2 Dibuje una gráfica y calcule la regresión lineal para Y y X y el coeficiente de correlación para los siguientes conjuntos de observaciones.

a

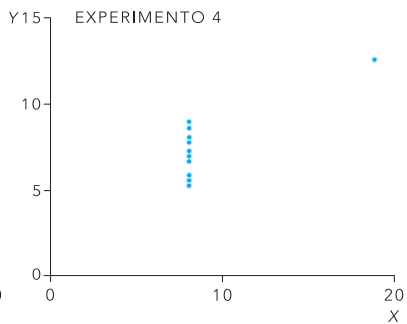
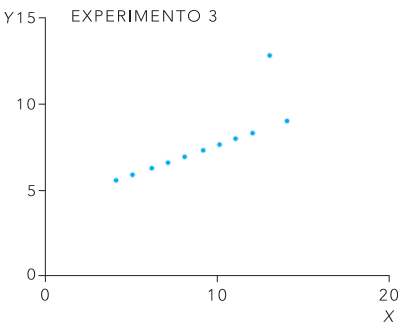
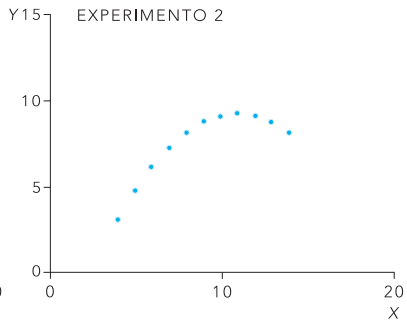
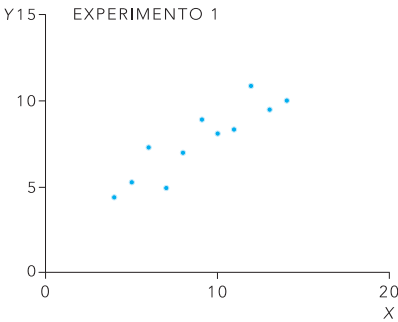
X	Y
15	31
19	25
15	41
29	30
20	37
25	30
20	47
35	60
25	40

b

X	Y
20	40
21	75
20	40
31	85
30	50
18	65
30	50
28	75
40	60
15	55
40	60
25	65

En cada caso debe proyectarse la línea de regresión en la misma gráfica que los datos. Describa los resultados.

8-3 Las gráficas siguientes muestran datos provenientes de cuatro experimentos. Calcule la regresión y los coeficientes de correlación para cada conjunto de datos. Describa las similitudes y diferencias entre estos conjuntos de datos. Incluya un examen de las suposiciones comprendidas en la regresión lineal y el análisis de correlación. (Este ejemplo se tomó de F. J. Anscombe, “Graphs in Statistical Analysis,” *Am. Stat.*, **27**:17–21, 1973.) Los datos se enumeran en la parte superior de la siguiente página.



Experimento 1		Experimento 2		Experimento 3		Experimento 4	
X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
10	8.04	10	9.14	10	7.46	8	6.58
8	6.95	8	8.14	8	6.77	8	5.76
13	7.58	13	8.74	13	12.74	8	7.71
9	8.81	9	8.77	9	7.11	8	8.84
11	8.33	11	9.26	11	7.81	8	8.47
14	9.96	14	8.10	14	8.84	8	7.04
6	7.24	6	6.13	6	6.08	8	5.25
4	4.26	4	3.10	4	5.39	19	12.50
12	10.84	12	9.13	12	8.15	8	5.56
7	4.82	7	7.26	7	6.42	8	7.91
5	5.68	5	4.74	5	5.73	8	6.89
ΣX	99		99		99		99
ΣY	82.5		82.5		82.5		82.5
ΣX^2	1001		1001		1001		1001
ΣY^2	660		660		660		660
ΣXY	797.5		797.5		797.5		797.5

8-4 Los difenilos policlorados (PCB) son compuestos que se utilizaban con anterioridad como material aislante en los transformadores eléctricos antes de que se prohibieran en Estados Unidos durante el decenio de 1970 a causa de sus efectos adversos. Pese a esta proscripción, todavía se pueden detectar PCB en la mayoría de las personas puesto que persisten en el ambiente y tienden a acumularse en el tejido adiposo cuando los animales que absorben PCB se alimentan de otros animales que los han absorbido. Una de las principales fuentes de contacto del ser humano con PCB es la ingestión de pescados grasos procedentes de aguas contaminadas. A principios del decenio de 1980, el equipo formado por los esposos Joseph y Sandra Jacobsen (“Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls In Utero,” *N. Engl. J. Med.*, **335**:783–789, 1996) iniciaron un estudio prospectivo para examinar la relación existente entre la concentración de PCB en un grupo de mujeres que habían comido pescado del lago Michigan y el desarrollo intelectual de sus hijos. La concentración de PCB (ng/g de grasa) en la leche materna se utilizó como indicador del contacto prenatal con PCB. Más adelante, los Jacobsen aplicaron la escala de inteligencia de Wechsler para el IQ pediátrico a los niños cuando cumplieron 11 años de edad. ¿Existe alguna relación entre la concentración materna de PCB y el IQ de los niños?

<i>Concentración de PCB en la leche materna (ng/g de grasa)</i>	<i>Escala completa del IQ</i>
539	116
1093	108
1665	94
476	127
550	122
999	97
974	85
1205	115
604	112
850	108
596	112
547	105
1164	95
905	108

- 8-5** La posibilidad de medir la concentración hormonal en una gota de sangre (como la que se utiliza para vigilar la glucemia en los diabéticos) ofrece una serie de ventajas sobre la extracción de una muestra de sangre. En primer lugar, la gota de sangre posibilita realizar medidas repetidas a lo largo de varios minutos y horas. En segundo lugar, las puede obtener un técnico de laboratorio o la misma persona con un entrenamiento mínimo. Por último, son fáciles de almacenar en diversas condiciones experimentales. En la actualidad, la concentración reducida de hormonas en gotas o muestras de sangre se cuantifica por medio de una técnica llamada radioinmunoanálisis (RIA), que es un estudio basado en la fijación de una hormona radiomarcada a un anticuerpo específico. Elizabeth Shirtcliff *et al.* ("Assaying Estradiol in Biobehavioral Studies Using Saliva and Blood Spots: Simple Radioimmunoassay Protocols, Reliability and Comparative Validity," *Horm. Behav.* **38**:137-147, 2000) emplearon una modificación del RIA comercial para detectar estradiol (que es el principal estrógeno encontrado en el ser humano) en gotas de sangre y compararon los resultados con los arrojados por muestras de sangre. ¿Cuánta concordancia existe entre los volúmenes medidos mediante ambas técnicas? A continuación se muestran los resultados:

Estradiol	
Estradiol en gota de sangre (pg/ml)	Estradiol en muestra de sangre (pg/ml)
17	25
18	29
21	24
22	33
27	35
30	40
34	40
35	45
36	58
40	63
44	70
45	60
49	70
50	95
52	105
53	108
57	95
58	90
72	130
138	200

8-6 El tamaño de las arterias se ajusta de forma constante para satisfacer las necesidades del organismo en relación con el aporte de oxígeno a los tejidos y la eliminación de productos de desecho. Gran parte de esta respuesta la regula el revestimiento arterial de una sola capa celular, conocido como endotelio vascular, que responde al óxido nítrico que el endotelio produce a partir del aminoácido L-arginina. Como parte de una investigación sobre el efecto que tiene el tabaquismo secundario sobre la capacidad del endotelio de dilatar las arterias, Stuart Hutchison *et al.* (“Secondhand Tobacco Smoke Impairs Rabbit Pulmonary Artery Endothelium-Dependent Relaxation,” *Chest* **120**:2004-2012, 2001) examinaron la relación existente entre los segmentos arteriales que se relajan después del contacto con distintas concentraciones de L-arginina y los sometieron a dos estímulos diferentes, acetilcolina y un fármaco, A23187. ¿Existe alguna relación entre la relajación y la concentración de L-arginina en presencia de estos dos relajantes? (Nota: con el fin de “linearizar” los resultados, obtenga los logaritmos de la concentración de arginina antes de realizar el análisis.) A continuación se muestran los resultados:

Acetilcolina		A23187	
Concentración de arginina	Fuerza de relajación (%)	Concentración de arginina	Fuerza de relajación (%)
0.02	-10	0.03	-2
0.03	-21	0.04	-47
0.1	-48	0.10	-36
0.5	-52	0.13	-27
0.6	-41	0.5	-43
0.7	-52	0.6	-56
0.9	-67	0.6	-50
0.9	-58	0.7	-77
0.9	-32	0.8	-67
1.2	-58	0.8	-42
1.3	-29	1.2	-60
		1.2	-36
		1.6	-68

8-7 La disfunción eréctil es un fenómeno que acompaña con frecuencia a la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Con el fin de investigar si esta anomalía también acompaña a las infecciones urinarias, Wo-Sik Chung *et al.* (“Lower Urinary Tract Symptoms and Sexual Dysfunction in Community-Dwelling Men,” *Mayo Clin. Proc.* **79**:745-749, 2004) aplicaron cuestionarios estándar a varones de 40 a 70 años de edad en busca de infecciones urinarias y disfunción eréctil; las calificaciones más altas indicaban un problema más grave de infecciones urinarias y una mejor función eréctil, respectivamente. ¿Existe evidencia de una relación entre las infecciones urinarias y la disfunción eréctil? A continuación se muestran los resultados:

Calificación de infecciones urinarias	Calificación de disfunción eréctil
1	14
0	15
9	6
6	11
5	12
5	10
0	11

(continúa)

Calificación de infecciones urinarias	Calificación de disfunción eréctil
4	12
8	10
7	8
0	14
10	3
8	9
4	12
16	3
8	9
2	13
13	2
10	4
18	4

8-8 Se ha demostrado que los enjuagues bucales que contienen clorhexidina evitan la formación de placa dental, pero su sabor es desagradable y algunas veces manchan los dientes. Los enjuagues bucales con base de cloruro de amonio saben mejor y no manchan los dientes, así que se utilizan en varios enjuagues comerciales a pesar de que no inhiben tanto la formación de placa. A partir del empleo de los enjuagues bucales con base de cloruro de amonio, F.P. Ashley *et al.* (“Effect of a 0.1% Cetylpyridinium Chloride Mouthrinse on the Accumulation and Biochemical Composition of Dental Plaque in Young Adults,” *Caries Res.*, **18**:465-471, 1984) estudiaron esta medida. Examinaron dos tratamientos: un enjuague inactivo testigo y un enjuague activo, ambos a lo largo de 48 h. Cada sujeto recibió los dos tratamientos en orden aleatorio. La cantidad de placa se valoró por medio de una calificación clínica después de 24 y 48 h y además se cuantificó el peso de la placa acumulada después de 48 h. Para investigar si las calificaciones clínicas se podían emplear en forma efectiva para valorar la acumulación de placa a las 24 h (cuando no se midió el peso real de la placa), estos investigadores correlacionaron la calificación clínica y la cantidad de placa obtenida a las 48 h. ¿Sugieren estos resultados que existe una relación entre la calificación clínica y la cantidad de placa?

Calificación clínica	Peso seco de la placa (mg)
25	2.7
32	1.2
45	2.7
60	2.1
60	3.5
65	2.8
68	3.7
78	8.9
80	5.8
83	4.0
83	4.0
100	5.1
110	5.1
120	4.8
125	5.8
140	11.7
143	8.5
143	11.1
145	7.1
148	14.2
153	12.2

8-9 Como parte de un estudio sobre la naturaleza de los cánceres de encías y mandíbula, Eiji Nakayama *et al.* (“The Correlation of Histological Features with a Panoramic Radiography Pattern and a Computed Tomography Pattern of Bone Destruction in Carcinoma of the Mandibular Gingiva,” *Oral Surg., Oral Med., Oral Path., Oral Radiol., and Endodontics* **96**:774-782, 2003) vincularon la extensión de la invasión tumoral, por medio de una investigación histológica directa, con el grado de invasión mediante una tomografía por computadora. Cuantificaron ambas variables en una escala ordinal de la manera siguiente:

- 1. Erosiva
- 2. Erosiva y parcialmente mixta
- 3. Mixta
- 4. Mixta y parcialmente invasiva
- 5. Invasiva

¿Existe alguna relación entre estos dos métodos para medir la extensión del cáncer y la gravedad de la enfermedad?, ¿esta relación es suficiente pa-

ra utilizar ambos métodos en forma indistinta? A continuación se muestran los resultados:

Histología	Tomografía por computadora
3	5
3	2
1	1
4	5
3	3
3	3
5	4
4	3
4	3
3	3
5	5
4	3
4	4
2	2
3	5
1	3
3	2
2	3
4	3
2	3
3	2
2	3
3	3
3	3
2	5

- 8-10** ¿Cuál es la potencia del estudio sobre la circulación de revistas y su selectividad descrita en la figura 8-12 para identificar una correlación de 0.6 con una confianza de 95%? (La muestra comprende 113 revistas.)
- 8-11** ¿De qué tamaño debe ser una muestra para poseer una potencia de 80% e identificar una correlación entre la circulación de revistas y la selectividad con una confianza de 95% si la correlación real en la población es de 0.6?
- 8-12** En varios estudios clínicos y epidemiológicos se ha demostrado que existe una relación entre la hipertensión, la diabetes y la concentración elevada de lípidos en sangre. Además, en otros estudios se ha demostrado que las personas con hipertensión tienen una sensibilidad insulínica menor que los individuos normotensos y que el acondicionamiento físico modifica también la sensibilidad a la insulina. Con la finalidad de averiguar si hay un componente genético para la relación entre la hipertensión y la

sensibilidad insulínica, Tomas Endre *et al.* ("Insulin Resistance Is Coupled to Low Physical Fitness in Normotensive Men with a Family History of Hypertension," *J. Hypertens.* **12**:81-88, 1994) investigaron la relación existente entre la sensibilidad insulínica y una medida de acondicionamiento físico en dos grupos de varones con presión arterial normal, uno con familiares de primer grado con hipertensión y otro grupo similar de hombres proveniente de familias normotensas. Emplearon el índice cintura-cadera de los varones como medida de acondicionamiento físico y examinaron la relación entre éste y el índice de sensibilidad insulínica en estos dos grupos de hombres. ¿Es igual la relación en ambos grupos? (Utilice el logaritmo del índice de sensibilidad insulínica como variable dependiente para linearizar la relación entre ambas variables.)

Testigos (sin familiares inmediatos con hipertensión)			Familiares (pariente inmediato con hipertensión)		
Índice cintura/ cadera, <i>R</i>	Sensibilidad insulínica	Logaritmo (sensibilidad insulínica), <i>I</i>	Índice cintura/ cadera, <i>R</i>	Sensibilidad insulínica	Logaritmo (sensibilidad insulínica), <i>I</i>
0.775	21.0	1.322	0.800	10.0	1.000
0.800	20.0	1.301	0.810	5.0	0.699
0.810	13.5	1.130	0.850	9.5	0.978
0.800	8.5	0.929	0.875	2.5	0.398
0.850	10.5	1.021	0.850	4.0	0.602
0.860	10.0	1.000	0.870	5.8	0.760
0.925	12.8	1.106	0.910	9.8	0.989
0.900	9.0	0.954	0.925	8.0	0.903
0.925	6.5	0.813	0.925	6.0	0.778
0.945	11.0	1.041	0.940	4.3	0.628
0.945	10.5	1.021	0.945	8.5	0.929
0.950	9.5	0.978	0.960	9.0	0.954
0.975	5.5	0.740	1.100	8.5	0.929
1.050	6.0	0.778	1.100	4.5	0.653
1.075	3.8	0.574	0.990	2.3	0.352

Experimentos con individuos sometidos a varios tratamientos

Las técnicas para comprobar hipótesis descritas en los capítulos 3, 4 y 5 se aplican a los experimentos en los que los grupos testigo y terapéutico incluyen a *diferentes* sujetos (individuos). A menudo es posible diseñar experimentos en los que *cada* sujeto experimental puede observarse *antes* y *después* de uno o varios tratamientos. Por lo general, estos experimentos son más sensibles puesto que permiten medir la manera en que la terapéutica *afecta a cada individuo*. Cuando los grupos testigo y terapéutico se integran con diferentes sujetos, los cambios producidos por el tratamiento pueden ocultarse por la variabilidad entre los miembros del experimento. En este capítulo se muestra la forma de analizar los experimentos en los que cada persona se observa en varias ocasiones bajo circunstancias experimentales diversas.

Primero se refiere la *prueba emparejada de la t* para experimentos en los que los individuos se observan antes y después de recibir un tratamiento solo. A continuación se amplía esta prueba para obtener *análisis de la varianza de medidas repetidas*, lo que posibilita probar hipótesis

sobre cualquier número de tratamientos cuyos efectos se miden varias veces en los mismos sujetos. Se divide de manera explícita la variabilidad total de las observaciones en tres componentes: variabilidad entre los sujetos experimentales, variabilidad de la respuesta de cada individuo y variabilidad producida por los tratamientos. Como en cualquier análisis de la varianza (incluida la prueba de la t), estas técnicas exigen que las observaciones provengan de poblaciones con una distribución normal. (En el cap. 10 se muestran los métodos basados en rangos que no exigen este postulado.) Por último, se examina la *prueba de McNe-mar* para analizar los datos mensurados en una escala nominal y se presentan en tablas de contingencia.

EXPERIMENTOS CON INDIVIDUOS OBSERVADOS ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO ÚNICO: PRUEBA EMPAREJADA DE LA t

En los experimentos en los que se puede observar a cada individuo experimental *antes* y *después* de administrar un tratamiento único se comprueba la hipótesis sobre el *cambio* promedio que la terapia origina, en lugar de medir la diferencia de las respuestas promedio con y sin terapéutica. Este método reduce la variabilidad de las observaciones por diferencias entre los individuos y proporciona una prueba más sensible.

La figura 9-1 ilustra este punto. El panel A muestra la producción diaria de orina en *dos* muestras de 10 personas; un grupo recibió un placebo y el otro un medicamento. La diferencia de la respuesta promedio en relación con las desviaciones estándar es mínima, así que es difícil asegurar que el tratamiento produjo determinado efecto con base en estas observaciones. En realidad, la t calculada mediante los métodos del capítulo 4 es de sólo 1.33, que no se acerca a $t_{0.05} = 2.101$, el valor crítico para $\nu = n_{\text{pla}} + n_{\text{med}} - 2 = 10 + 10 - 2 = 18$ grados de libertad.

Ahora véase la figura 9-1B. Recoge producciones de orina idénticas a las de la figura 9-1A, pero para un experimento en el que la producción se cuantificó en *una* muestra de 10 individuos *antes* y *después* de administrar el fármaco. Una línea recta conecta las observaciones para cada individuo. La figura 9-1B señala que el fármaco incrementó la producción de orina en ocho de los 10 sujetos de la muestra. Este resultado sugiere que el agente *es* un diurético efectivo.

Si la atención se fija en el *cambio* que sufre cada individuo que recibe el fármaco (fig. 9-1B), se reconoce un efecto que ocultó la variabili-

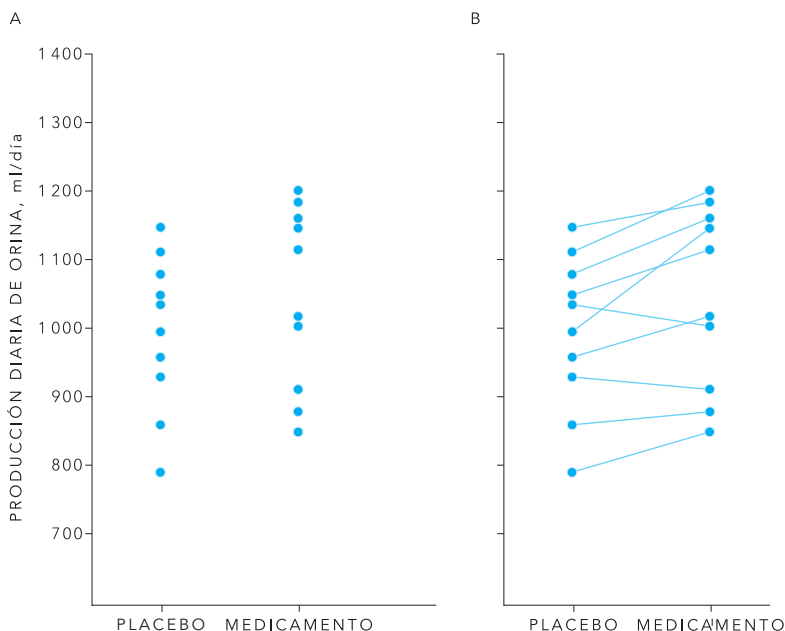


Figura 9-1 **A**, producción diaria de orina en dos grupos de 10 personas cada uno. Un grupo recibió placebo y el otro el medicamento. Al parecer, el diurético es ineficaz. **B**, producción diaria de orina en un solo grupo de 10 personas antes y después de recibir un medicamento. En apariencia, el fármaco es un diurético efectivo. Las observaciones son idénticas a las del panel **A**; si se observan los cambios que muestra cada persona en lugar de la respuesta de todos en conjunto, es posible identificar una diferencia que ocultaba la variabilidad interindividual en el panel **A**.

dad entre los individuos cuando algunos recibieron placebo y otros medicamento (fig. 9-1A).

En seguida se diseña un método estadístico para medir la impresión subjetiva de estos experimentos. Es posible recurrir a la *prueba emparejada de la t* para comprobar la hipótesis que afirma que, en promedio, no existen cambios en las personas después de recibir el tratamiento del estudio. Recuerdese que la definición general de la estadística de la *t* es:

$$t = \frac{\text{parámetro calculado} - \text{valor verdadero del parámetro de la población}}{\text{error estándar del parámetro calculado}}$$

El parámetro que debe computarse es la diferencia promedio de la respuesta δ en cada individuo por el tratamiento. Si se permite que d sea igual al cambio observado en cada sujeto que acompaña al tratamiento, se puede usar \bar{d} , que es el cambio promedio, para calcular δ . La desviación estándar de la diferencia observada es:

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum (d - \bar{d})^2}{n - 1}}$$

Así que el error estándar de la diferencia es:

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}}$$

Por lo tanto:

$$t = \frac{\bar{d} - \delta}{s_{\bar{d}}}$$

Para probar la hipótesis según la cual, en promedio, no hay respuesta al tratamiento, se asigna $\delta = 0$ en esta ecuación para obtener:

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$$

El valor resultante de t se compara con el valor crítico de $\nu = n - 1$ grados de libertad.

En suma, al analizar los datos de un experimento en el que es posible observar a cada individuo antes y después de aplicar un tratamiento único:

- Se calcula el cambio de la respuesta que acompaña al tratamiento en cada individuo d .
- Se computa el cambio promedio \bar{d} y el error estándar de los cambios promedio $s_{\bar{d}}$.
- Se utilizan estos números para calcular $t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$.
- Se compara esta t con el valor crítico para $\nu = n - 1$ grados de libertad, donde n es el número de sujetos experimentales.

Nótese que el número de grados de libertad, v , de la prueba emparejada de la t es de $n - 1$, menos que $2(n - 1)$ grados de libertad al analizar estos datos con una prueba no emparejada de la t . Tal número menor de grados de libertad incrementa el valor crítico de t que debe excederse para rechazar la hipótesis nula de la diferencia ausente. Pese a que esta situación es al parecer inconveniente, por la variabilidad biológica típica entre los individuos, dicha pérdida de grados de libertad casi siempre se compensa al concentrarse en las *diferencias dentro de los sujetos*, lo que reduce la variabilidad en los resultados utilizados para calcular t . Si lo demás es igual, los diseños emparejados son casi siempre más potentes para identificar efectos sobre los datos biológicos que los diseños no emparejados.

Por último, la prueba emparejada de la t , al igual que todas las pruebas de la t , se manifiesta en una población de distribución normal. En la prueba de la t para observaciones no emparejadas que se describe en el capítulo 4, las respuestas deben tener una distribución normal. En la prueba emparejada de la t los cambios terapéuticos deben tener una distribución normal.

Tabaquismo y función plaquetaria

Los fumadores son más propensos a padecer enfermedades consecutivas a coágulos sanguíneos anormales (trombosis), como infartos del miocardio y obstrucción de las arterias periféricas. Las plaquetas son pequeñas estructuras que circulan en la sangre y se adhieren para formar coágulos. Puesto que los fumadores sufren más enfermedades relacionadas con coágulos perjudiciales en comparación con los no fumadores, Peter Levine* extrajo muestras de sangre de 11 sujetos antes y después de fumar un cigarrillo y cuantificó el grado de agregación plaquetaria al exponer las plaquetas a un estímulo estándar. Este estímulo, el difosfato de adenosina, provoca que las plaquetas liberen su contenido granular que, a su vez, da lugar a su adherencia y la formación de un coágulo.

La figura 9-2 muestra los resultados de este experimento, en el cual la adherencia plaquetaria se mide como el porcentaje máximo de plaquetas adheridas después del contacto con el difosfato de adenosina. Cada *par* de observaciones efectuadas en cada sujeto antes y después de fumar un cigarrillo se une por medio de líneas rectas. El porcentaje pro-

*P. H. Levine, "An Acute Effect of Cigarette Smoking on Platelet Function: A Possible Link between Smoking and Arterial Thrombosis," *Circulation*, **48**:619–623, 1973.

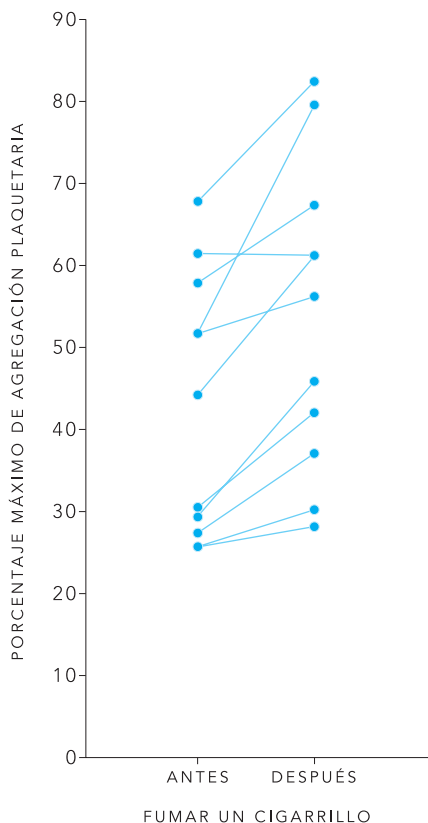


Figura 9-2 Porcentaje máximo de agregación plaquetaria antes y después de fumar un cigarrillo en 11 individuos. (Adaptado de la fig. 1 de P. H. Levine, "An Acute Effect of Cigarette Smoking on Platelet Function: A Possible Link between Smoking and Arterial Thrombosis," *Circulation*, **48**:619-623, 1973. Con autorización de la American Heart Association, Inc.)

medio de agregación fue de 43.1 antes de fumar y 53.5 después, con desviaciones estándar de 15.9 y 18.7%, respectivamente. Al observar estas cifras no se infiere que el tabaquismo modifica la agregación plaquetaria. No obstante, este método omite un hecho importante sobre el experimento: la agregación plaquetaria no se cuantificó en dos grupos de personas, fumadores y no fumadores, sino en un solo grupo de individuos estudiado antes y después de fumar un cigarrillo.

En todas las personas, con excepción de una, la agregación fue mayor después de fumar el cigarrillo, lo que indica que el tabaquismo facilita la formación de trombos. Las medias y desviaciones estándar de la agregación plaquetaria antes y después de fumar no delinean este patrón porque la variación interindividual ocultó la variabilidad de la agregación plaquetaria consecutiva al tabaquismo. Al tomar en cuenta que las observaciones constan en realidad de pares de observaciones realizadas antes y después de fumar en cada sujeto, la atención se centra en el *cambio* como respuesta, de tal manera que se elimina la variabilidad porque las distintas personas tienen diferentes tendencias de agregación plaquetaria, tanto si fuman como si no.

Los cambios de la agregación plaquetaria máxima que acompañan al tabaquismo son (según la fig. 9-2) de 2, 4, 10, 12, 16, 15, 4, 27, 9, -1 y 15%. Por lo tanto, el cambio promedio en el porcentaje de agregación plaquetaria con el tabaquismo de estas 11 personas es de $\bar{d} = 10.3\%$. La desviación estándar del cambio es de 8.0%, así que el error estándar del cambio es de $s_{\bar{d}} = 8.0/\sqrt{11} = 2.41\%$. Por último, la estadística es:

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} = \frac{10.3}{2.41} = 4.27$$

Este valor es mayor de 3.169, esto es, el valor que define al último 1% de la distribución de t con $v = n - 1 = 11 - 1 = 10$ grados de libertad (según el cuadro 4-1). Por consiguiente, se deduce que el tabaquismo incrementa la agregación plaquetaria ($P < 0.01$).

¿Qué tan concluyente es este experimento acerca de que un componente específico del humo del *tabaco*, y no otras sustancias químicas (p. ej., monóxido de carbono), o incluso el estrés del experimento, produjo el cambio observado? Para investigar este fenómeno, Levine pidió a los sujetos que “fumaran” un cigarrillo apagado y uno de hojas de lechuga sin nicotina. La figura 9-3 muestra los resultados de estos experimentos y los del tabaquismo ordinario (a partir de la fig. 9-2).

Cuando los individuos del experimento simulaban fumar o inhalaban un cigarrillo de hojas de lechuga no se observó ningún cambio en la agregación plaquetaria. Esta situación contrasta con el incremento de la agregación plaquetaria reconocido después de fumar un solo cigarrillo común. Tal diseño experimental ilustra un punto relevante:

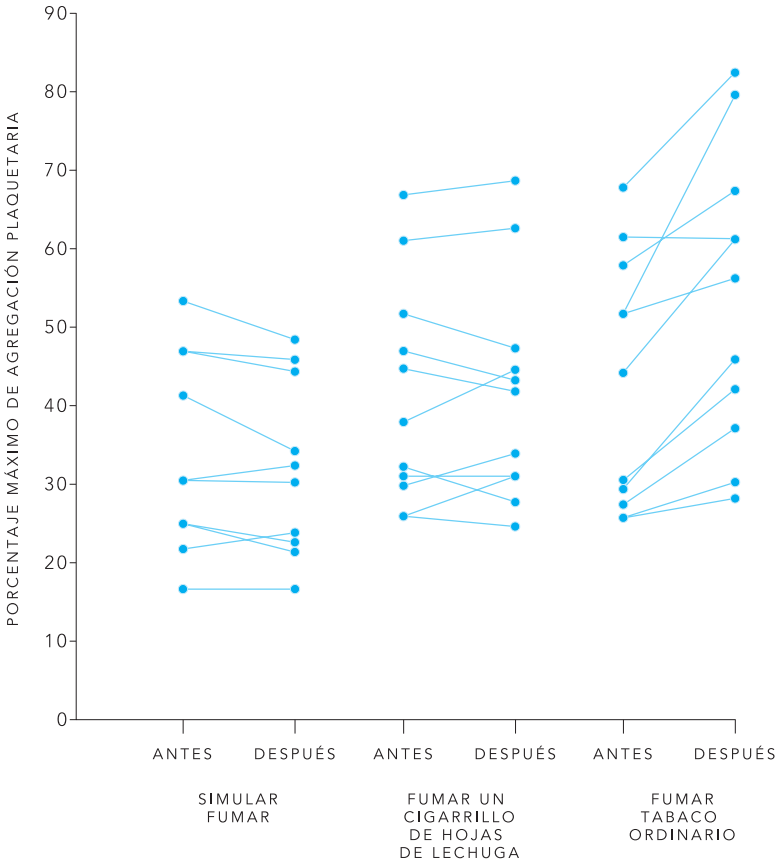


Figure 9-3 Porcentaje máximo de agregación plaquetaria en 11 individuos antes y después de simular fumar un cigarrillo, fumar un cigarrillo de hojas de lechuga sin nicotina y fumar tabaco. Estas observaciones sugieren, en conjunto, que algo contenido en el humo del tabaco, y no la acción de fumar ni otro componente del cigarrillo, es lo que provoca el cambio en la agregación plaquetaria. (Adaptado de la fig. 1 de P. H. Levine, "An Acute Effect of Cigarette Smoking on Platelet Function: A Possible Link between Smoking and Arterial Thrombosis," *Circulation*, **48**:619-623, 1973. Con autorización de la American Heart Association, Inc.)

En un experimento bien diseñado, la única diferencia entre el grupo terapéutico y el testigo, ambos elegidos al azar a partir de una población de interés, es el tratamiento.

En este experimento, el tratamiento de interés corresponde a los componentes del humo del tabaco, de tal modo que era esencial comparar los resultados con las observaciones obtenidas después de exponer a los sujetos al humo que no es de tabaco. Este paso contribuye a cerciorarse de que los cambios identificados los produjo el tabaco y no el acto de fumar. Cuanto más meticuloso sea un investigador para aislar el efecto terapéutico, más convincentes son las conclusiones.

También existen sesgos sutiles que pueden enmascarar las conclusiones de un experimento. La mayoría de los investigadores, así como sus colaboradores y técnicos, desea que el experimento apoye una hipótesis. Además, los sujetos del experimento, cuando son personas, desean casi siempre ayudar y desean que el investigador se encuentre en lo cierto, en especial cuando se evalúa un tratamiento nuevo y los sujetos esperan que sea curativo. Estos factores provocan que las personas que intervienen en el estudio tiendan a inclinar sus juicios (que son necesarios al recolectar los datos) en favor de los resultados buscados. Por ejemplo, puede suceder que los técnicos de laboratorio que miden la agregación plaquetaria interpreten las muestras testigo hacia el extremo más bajo y las muestras experimentales hacia el extremo más alto sin darse cuenta siquiera. Quizá algún factor psicológico entre los sujetos experimentales (análogo al efecto placebo) indujo un incremento de la agregación plaquetaria cuando fumaron el cigarrillo. Levine sorteó estos problemas al realizar los estudios *doble ciego*, es decir que ni el investigador ni los sujetos del experimento ni los técnicos de laboratorio que analizaron las muestras de sangre conocían el contenido de los cigarrillos hasta que concluyó el experimento y se analizaron las muestras. Como se describe en el capítulo 2, los estudios doble ciego constituyen el mejor método para eliminar los sesgos derivados del observador y los individuos del experimento.

En los estudios *ciegos simples*, una parte, las más de las veces el investigador, sabe qué tratamiento se administra. Este método permite controlar los sesgos por el efecto del placebo, mas no los sesgos por parte del observador. Algunos estudios son parcialmente ciegos y en ellos los participantes conocen parte del tratamiento pero no poseen la información completa. Por ejemplo, el estudio de la agregación plaquetaria se considera en parte ciego puesto que tanto los sujetos como el investi-

gador sabían desde luego cuándo el individuo pretendía fumar. Sin embargo, fue posible ocultar esta información a los técnicos de laboratorio que analizaron las muestras de sangre para evitar sesgos en el porcentaje de agregación plaquetaria.

La prueba emparejada de la t se utiliza para comprobar hipótesis cuando se realizan observaciones antes y después de administrar un tratamiento único a un grupo de individuos. Para extender esta técnica a los experimentos en los que el mismo individuo se somete a varios tratamientos, ahora se utilizará un *análisis de la varianza de medidas repetidas*.

Para ello, primero se presentan algunos nombres nuevos para el análisis de la varianza. Con el fin de facilitar la transición, se describe de forma inicial el análisis de la varianza del capítulo 3, en el cual cada tratamiento se aplicó a distintos individuos. Después de formular de nueva cuenta este tipo de análisis de la varianza, se discute el caso de las medidas repetidas en el mismo sujeto.

OTRO ENFOQUE DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA*

Cuando se describió el análisis de la varianza en el capítulo 3, se dedujo que todas las muestras procedían de una sola población (esto es, que los tratamientos no habían producido efecto alguno), se calculó la variabilidad en esa población a partir de la variabilidad dentro y entre los grupos de muestra y luego se compararon estos cálculos para examinar su consistencia con la presuposición original según la cual todas las muestras provenían de una sola población. Cuando era poco probable que se originaran ambos cómputos en la variabilidad si las muestras procedían de una sola población, se rechazó la hipótesis nula del efecto ausente y se concluyó que al menos una de las muestras representaba a una población distinta (es decir, que cuando menos un tratamiento producía un

*Esta sección y la siguiente, que describe el análisis de la varianza de medidas repetidas (generalización de tratamientos múltiples de la prueba emparejada de la t), son más matemáticas que las demás. Algunos lectores preferirán omitirlas hasta que enfrenten un experimento que deban analizar por medio del análisis de la varianza de medidas repetidas. Pese a que estos experimentos son comunes en las publicaciones biomédicas, esta prueba se utiliza muy poco. Tal decisión da lugar a los mismos errores de las pruebas múltiples de la t que se describen en los capítulos 3 y 4 para la prueba no emparejada de la t .

efecto). Se emplearon cálculos de la *varianza* de la población para medir la variabilidad.

En el capítulo 8 se usó un método algo distinto para medir la variabilidad de los puntos observados en torno de una línea de regresión. Se aplicó la *suma del cuadrado de las desviaciones* sobre la regresión para medir la variabilidad. Desde luego, la varianza y la suma del cuadrado de las desviaciones se encuentran íntimamente relacionadas. La varianza se obtiene tras dividir la suma del cuadrado de las desviaciones entre el número correspondiente de grados de libertad. Ahora se repite el análisis de la varianza mediante sumas del cuadrado de las desviaciones para cuantificar la variabilidad. Esta nueva nomenclatura constituye la base para cualquier tipo de análisis de la varianza, incluido el análisis de la varianza de medidas repetidas.

En el capítulo 3 se estudió el experimento siguiente. Con el fin de definir si la alimentación repercute sobre el gasto cardíaco en los individuos que habitan un pequeño pueblo, se seleccionaron al azar a cuatro grupos de siete personas. Los sujetos del grupo testigo no dejaron de comer con normalidad; los del segundo grupo comieron sólo espagueti; los del tercero consumieron sólo carne; y los del cuarto se alimentaron sólo de fruta y nueces. Después de un mes se practicaron cateterismos y se midió el gasto cardíaco. La figura 3-1 muestra que la alimentación no alteró el gasto cardíaco. La figura 3-2 delinea los resultados del experimento tal y como los vería cualquier investigador o lector. El cuadro 9-1 recoge los mismos datos pero tabulados. Los cuatro grupos mostraron cierta variabilidad en el gasto cardíaco. La pregunta es la siguiente: ¿qué tanto concuerda esta variabilidad con la hipótesis según la cual la alimentación no modifica el gasto cardíaco?

Una nueva notación

Los cuadros 9-1 y 9-2 ilustran la notación que se utilizará de aquí en adelante para responder a esta pregunta; es necesaria para otras formas más generales de análisis de la varianza. Los cuatro tipos de alimentación se denominan *tratamientos* y están representados por las columnas en el cuadro. Se asigna a cada tratamiento un número del uno al cuatro (1 = testigo, 2 = espagueti, 3 = carne, 4 = frutas y nueces). Siete personas *distintas* recibieron cada tratamiento. Cada sujeto experimental (o, con mayor precisión, la observación o punto ligado a cada sujeto) está representado por X_{ts} , donde t se refiere al tratamiento y s al sujeto en ese grupo terapéutico. Por ejemplo, $X_{11} = 4.6$ L/min alude al gasto cardíaco

Cuadro 9-1 Gasto cardíaco (L/min) en diversos grupos de siete individuos que recibieron distintos tipos de alimentación

	Tratamiento			
	Testigo	Espagueti	Carne	Frutas y nueces
	4.6	4.6	4.3	4.3
	4.7	5.0	4.4	4.4
	4.7	5.2	4.9	4.5
	4.9	5.2	4.9	4.9
	5.1	5.5	5.1	4.9
	5.3	5.5	5.3	5.0
	5.4	5.6	5.6	5.6
Medias del tratamiento (columna)	4.96	5.23	4.93	4.80
Suma de los cuadrados del tratamiento (columna)	0.597	0.734	1.294	1.200
Gran media = 4.98		Suma total de los cuadrados = 4.501		

Cuadro 9-2 Notación para el análisis de la varianza unilateral del cuadro 9-1

	Tratamiento			
	1	2	3	4
	X_{11}	X_{21}	X_{31}	X_{41}
	X_{12}	X_{22}	X_{32}	X_{42}
	X_{13}	X_{23}	X_{33}	X_{43}
	X_{14}	X_{24}	X_{34}	X_{44}
	X_{15}	X_{25}	X_{35}	X_{45}
	X_{16}	X_{26}	X_{36}	X_{46}
	X_{17}	X_{27}	X_{37}	X_{47}
Medias del tratamiento (columna)	\bar{X}_1	\bar{X}_2	\bar{X}_3	\bar{X}_4
Suma de los cuadrados del tratamiento (columna)	$\sum_s (X_{1s} - \bar{X}_1)^2$	$\sum_s (X_{2s} - \bar{X}_2)^2$	$\sum_s (X_{3s} - \bar{X}_3)^2$	$\sum_s (X_{4s} - \bar{X}_4)^2$
Gran media = \bar{X}		Suma total de los cuadrados = $\sum_t \sum_s (X_{ts} - \bar{X})^2$		

del primer sujeto ($s = 1$) que recibió la alimentación testigo ($t = 1$). $X_{35} = 5.1$ L/min representa el gasto cardíaco del quinto sujeto ($s = 5$) que recibió la dieta a base de carne ($t = 3$).

Los cuadros 9-1 y 9-2 muestran además los gastos cardíacos promedio para todos los individuos (en este caso, personas) que recibieron los cuatro tratamientos, representados por \bar{X}_1 , \bar{X}_2 , \bar{X}_3 y \bar{X}_4 . Por ejemplo, $\bar{X}_2 = 5.23$ L/min es el gasto cardíaco promedio de los individuos que comieron espagueti. Estos cuadros señalan también la variabilidad dentro de cada grupo terapéutico, que se mide por la *suma del cuadrado de las desviaciones en torno de la media del tratamiento*.

Suma de los cuadrados para el tratamiento t = suma, entre los sujetos que recibieron el tratamiento t , de (valor de la observación para sujeto-respuesta de los individuos que recibieron el tratamiento t)²

La fórmula matemática equivalente es:

$$SS_t = \sum_s (X_{ts} - \bar{X}_t)^2$$

El símbolo de adición Σ se ha modificado para indicar que se sumó a todos los sujetos s que reciben el tratamiento t . Es necesaria esta notación más explícita puesto que se sumarán las observaciones de diferentes maneras. Por ejemplo, la suma del cuadrado de las desviaciones del gasto cardíaco promedio para los siete individuos que ingirieron la dieta testigo ($t = 1$) es:

$$\begin{aligned} SS_1 &= \sum_s (X_{1s} - \bar{X}_1)^2 \\ &= (4.6 - 4.96)^2 + (4.7 - 4.96)^2 + (4.7 - 4.96)^2 \\ &\quad + (4.9 - 4.96)^2 + (5.1 - 4.96)^2 + (5.3 - 4.96)^2 \\ &\quad + (5.4 - 4.96)^2 = 0.597 \text{ (L/min)}^2 \end{aligned}$$

Recuérdese que la definición de varianza de la muestra es:

$$s^2 = \frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}$$

donde n es el tamaño de la muestra. La expresión en el numerador es tan sólo la suma del cuadrado de las desviaciones de la media de la muestra, de manera que:

$$s^2 = \frac{SS}{n - 1}$$

Por lo tanto, la varianza en el grupo terapéutico t es igual a la suma de los cuadrados para el tratamiento dividida entre el número de individuos que reciben el tratamiento (esto es, el tamaño de la muestra) menos uno.

$$s_t^2 = \frac{SS_t}{n - 1}$$

En el capítulo 3 se calculó la varianza de la población desde el interior de los grupos para el experimento sobre alimentación y se obtuvo el promedio de las varianzas dentro de cada uno de los cuatro grupos terapéuticos:

$$s_{\text{den}}^2 = 1/4(s_{\text{tes}}^2 + s_{\text{esp}}^2 + s_{\text{car}}^2 + s_{\text{fn}}^2)$$

En la notación del cuadro 9-1 se puede escribir de nueva cuenta esta ecuación de la manera siguiente:

$$s_{\text{den}}^2 = 1/4(s_1^2 + s_2^2 + s_3^2 + s_4^2)$$

Se sustituye cada varianza en términos de la suma de los cuadrados.

$$s_{\text{den}}^2 = \frac{1}{4} \left[\frac{\sum_s (X_{1s} - \bar{X}_1)^2}{n - 1} + \frac{\sum_s (X_{2s} - \bar{X}_2)^2}{n - 1} + \frac{\sum_s (X_{3s} - \bar{X}_3)^2}{n - 1} + \frac{\sum_s (X_{4s} - \bar{X}_4)^2}{n - 1} \right]$$

o bien

$$s_{\text{den}}^2 = \frac{1}{4} \left(\frac{SS_1}{n-1} + \frac{SS_2}{n-1} + \frac{SS_3}{n-1} + \frac{SS_4}{n-1} \right)$$

donde $n = 7$ representa el tamaño de cada grupo de muestra. Se factoriza $n - 1$ de las cuatro expresiones de la varianza en cada grupo terapéutico y se permite que $m = 4$ represente al número de tratamientos (dietas), para obtener así:

$$s_{\text{den}}^2 = \frac{1}{m} \frac{SS_1 + SS_2 + SS_3 + SS_4}{n-1}$$

El numerador de esta fracción corresponde al total de las sumas del cuadrado de las desviaciones de las observaciones sobre las medias de los grupos terapéuticos respectivos. Se denomina *suma de cuadrados dentro de los tratamientos (o dentro de los grupos)* SS_{den} . Nótese que la suma de los cuadrados dentro de los tratamientos es una medida de la variabilidad de las observaciones, que es independiente de las respuestas a los diversos tratamientos.

Para los datos del experimento sobre alimentación en el cuadro 9-1:

$$SS_{\text{den}} = 0.597 + 0.734 + 1.294 + 1.200 = 3.825 \text{ (L/min)}^2$$

A partir de la definición de SS_{den} y la ecuación s_{den}^2 , es posible escribir:

$$s_{\text{den}}^2 = \frac{SS_{\text{den}}}{m(n-1)}$$

donde s_{den}^2 aparece en el denominador de la relación F con $\nu_d = m(n-1)$ grados de libertad. Con esta notación para el análisis de la varianza, los grados de libertad se expresan a menudo en forma de DF en lugar de ν , de modo que se sustituye $m(n-1)$ por DF_{den} en la ecuación para s_{den}^2 :

$$s_{\text{den}}^2 = \frac{SS_{\text{den}}}{DF_{\text{den}}}$$

Para el experimento sobre la dieta, $DF_{\text{den}} = m(n - 1) = 4(7 - 1) = 24$ grados de libertad.

Por último, no debe olvidarse que en el capítulo 2 se definió la varianza como el cuadrado “promedio” de la desviación de la media. En consecuencia, los estadísticos llaman al índice $SS_{\text{den}}/DF_{\text{den}}$ *cuadrado de la media* dentro de los grupos y lo representan por medio de MS_{den} . Esta notación es impropia, ya que $SS_{\text{den}}/DF_{\text{den}}$ no es en realidad una media en el sentido estadístico tradicional de la palabra y oculta el hecho de que MS_{den} es el cálculo de la varianza computada dentro de los grupos (que se han denominado hasta ahora s_{den}^2). No obstante, se utiliza tanto que se la adoptará. Por consiguiente, se calculará la varianza dentro de los grupos de muestras por medio de:

$$MS_{\text{den}} = \frac{SS_{\text{den}}}{DF_{\text{den}}}$$

Se sustituye s_{den}^2 en la definición de F con esta expresión.

Para los datos del cuadro 9-1:

$$MS_{\text{den}} = \frac{3.825}{24} = 0.159 \text{ (L/min)}^2$$

Ahora es necesario hacer lo mismo para la varianza calculada entre los grupos terapéuticos. Recuerdese que se calculó la desviación estándar de la media como cómputo del error estándar de la media y luego la varianza de la población por medio de:

$$s_{\text{ent}}^2 = ns_{\bar{X}}^2$$

El cuadrado de la desviación estándar de la media terapéutica es:

$$s_{\bar{X}}^2 = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X})^2 + (\bar{X}_2 - \bar{X})^2 + (\bar{X}_3 - \bar{X})^2 + (\bar{X}_4 - \bar{X})^2}{m - 1}$$

donde m se refiere de nueva cuenta al número de grupos terapéuticos (4) y \bar{X} a la media de *todas* las observaciones (que también es igual al pro-

medio de las medias de las muestras cuando éstas son del mismo tamaño). Dicha ecuación puede resumirse de la manera siguiente:

$$s_{\bar{X}}^2 = \frac{\sum_t (\bar{X}_t - \bar{X})^2}{m - 1}$$

de modo que:

$$s_{\text{ent}}^2 = \frac{n \sum_t (\bar{X}_t - \bar{X})^2}{m - 1}$$

(Nótese que ahora se alude a los tratamientos y no a los sujetos experimentales.) Esta varianza entre los grupos puede escribirse como la suma del cuadrado de las desviaciones de las medias de los tratamientos en torno de la media de todas las observaciones por el tamaño de la muestra dividida entre $m - 1$. La anterior se conoce como suma de cuadrados *entre grupos* o *suma de tratamiento*:

$$SS_{\text{ent}} = SS_{\text{trat}} = n \sum_t (\bar{X}_t - \bar{X})^2$$

La suma del cuadrado de los tratamientos es una medida de la variabilidad entre los grupos, así como la suma de los cuadrados dentro de los grupos es un parámetro de la variabilidad dentro de los grupos.

Según los datos del experimento sobre alimentación del cuadro 9-1:

$$\begin{aligned} SS_{\text{trat}} &= n \sum_t (\bar{X}_t - \bar{X})^2 \\ &= 7[(4.96 - 4.98)^2 + (5.23 - 4.98)^2 + (4.93 - 4.98)^2 \\ &\quad + (4.80 - 4.98)^2] = 0.685 \text{ (L/min)}^2 \end{aligned}$$

La varianza del tratamiento (entre grupos) aparece en el numerador del índice F y tiene $\nu = m - 1$ grados de libertad; por lo tanto, $m - 1$ se representa con:

$$DF_{\text{ent}} = DF_{\text{trat}} = m - 1$$

en cuyo caso:

$$s_{\text{ent}}^2 = \frac{SS_{\text{ent}}}{DF_{\text{ent}}} = \frac{SS_{\text{trat}}}{DF_{\text{trat}}}$$

Así como los estadísticos llaman al índice SS_{den} cuadrado de la media dentro de los grupos, también denominan al cálculo de la varianza entre los grupos (o tratamientos) el *cuadrado de la media de los tratamientos (o entre los grupos)* MS_{trat} (o MS_{ent}). Por consiguiente:

$$MS_{\text{ent}} = \frac{SS_{\text{ent}}}{DF_{\text{ent}}} = \frac{SS_{\text{trat}}}{DF_{\text{trat}}} = MS_{\text{trat}}$$

Para los datos del cuadro 9-1, $DF_{\text{trat}} = m - 1 = 4 - 1 = 3$, así que:

$$MS_{\text{trat}} = \frac{0.685}{3} = 0.228 \text{ (L/min)}^2$$

Se puede escribir la estadística de la F de la manera siguiente:

$$F = \frac{MS_{\text{ent}}}{MS_{\text{den}}} = \frac{MS_{\text{trat}}}{MS_{\text{den}}}$$

y compararla con el valor crítico de F para diversos grados de libertad en el numerador, DF_{trat} (o DF_{ent}), y el denominador, DF_{den} .

Por último, para los datos del cuadro 9-1:

$$F = \frac{MS_{\text{trat}}}{MS_{\text{den}}} = \frac{0.228}{0.159} = 1.4$$

el mismo valor de F que se obtuvo con estos datos en el capítulo 3.

Se ha descrito una técnica de cálculo que es más compleja y, en apariencia, menos intuitiva que la discutida en el capítulo 3. Sin embargo, este método es necesario para analizar los resultados obtenidos en diseños experimentales más complejos. Es sorprendente observar que existen significados intuitivos para estas sumas de los cuadrados y que son muy importantes.

Explicación de la variabilidad de las observaciones

La suma de los cuadrados dentro y entre los grupos terapéuticos, SS_{den} y SS_{trat} , mide la variabilidad observada dentro y entre los grupos terapéuticos. Además, es posible describir la variabilidad total que se observa en los datos si se calcula la *suma del cuadrado de las desviaciones de todas las observaciones en torno de la gran \bar{X} promedio de todas las observaciones*, la denominada *suma total de los cuadrados*:

$$SS_{\text{tot}} = \sum_t \sum_s (X_{st} - \bar{X})^2$$

Los dos símbolos de adición se refieren a las sumas de todos los sujetos comprendidos en los grupos terapéuticos.

El número total de grados de libertad para esta suma de cuadrados es $DF_{\text{tot}} = mn - 1$, o uno menos que el tamaño total de la muestra (m grupos terapéuticos por n sujetos en cada grupo terapéutico). Para las observaciones del cuadro 9-1:

$$SS_{\text{tot}} = 4.501 \text{ (L/min)}^2 \quad \text{y} \quad DF_{\text{tot}} = 4(7) - 1 = 27$$

Nótese que la varianza calculada a partir de todas las observaciones, a pesar de que existen diversos grupos experimentales, es de sólo:

$$\frac{\sum_t \sum_s (X_{st} - \bar{X})^2}{mn - 1} = \frac{SS_{\text{tot}}}{mn - 1}$$

Las tres sumas de los cuadrados descritas hasta ahora se relacionan de manera simple.

La suma total de los cuadrados es la suma de los cuadrados entre grupos (tratamiento) y la suma de los cuadrados dentro de los grupos

$$SS_{\text{tot}} = SS_{\text{ent}} + SS_{\text{den}}$$

En otras palabras, la variabilidad total, si se mide por medio de las sumas correspondientes de los cuadrados de las desviaciones, puede di-

vidirse en dos componentes, uno producido por la variabilidad entre los grupos experimentales y el otro por la variabilidad dentro de los grupos.* Con frecuencia estos cálculos se resumen en una *tabla de análisis de la varianza* como la que se muestra en el cuadro 9-3. Obsérvese que la suma de los cuadrados entre y dentro de los grupos corresponde a la suma total de los cuadrados.

F es la relación de MS_{ent} sobre MS_{den} y se debe comparar con el valor crítico de F con DF_{ent} y DF_{den} grados de libertad para el numerador y el denominador, respectivamente, con objeto de probar la hipótesis que sostiene que todas las muestras se obtuvieron a partir de una sola población.

Nótese también que los grados de libertad para el grupo terapéutico y dentro del grupo corresponden al número total de grados de libertad.

*Para conocer la razón, primero se calcula la desviación de cualquier observación de la gran media, $X_{st} - \bar{X}$, en dos componentes, la desviación de la media del grupo terapéutico a partir de la gran media y la desviación de la observación de la media a partir de su grupo terapéutico.

$$(X_{st} - \bar{X}) = (\bar{X}_t - \bar{X}) + (X_{st} - \bar{X}_t)$$

Se calcula el cuadrado de ambos lados:

$$(X_{st} - \bar{X})^2 = (\bar{X}_t - \bar{X})^2 + (X_{st} - \bar{X}_t)^2 + 2(\bar{X}_t - \bar{X})(X_{st} - \bar{X}_t)$$

y se suman todas las observaciones para obtener la suma total de los cuadrados:

$$\begin{aligned} SS_{\text{tot}} &= \sum_t \sum_s (X_{st} - \bar{X})^2 \\ &= \sum_t \sum_s (\bar{X}_t - \bar{X})^2 + \sum_t \sum_s (X_{st} - \bar{X}_t)^2 + \sum_t \sum_s 2(\bar{X}_t - \bar{X})(X_{st} - \bar{X}_t) \end{aligned}$$

Puesto que $(\bar{X}_t - \bar{X})$ no depende de n individuos en cada muestra sumada:

$$\sum_s (\bar{X}_t - \bar{X})^2 = n(\bar{X}_t - \bar{X})^2$$

El primer término a la derecha del signo igual puede escribirse:

$$\sum_t \sum_s (\bar{X}_t - \bar{X})^2 = n \sum_t (\bar{X}_t - \bar{X})^2$$

que es sólo SS_{ent} . Además, el segundo término a la derecha del signo igual es únicamente SS_{den} .

Resta demostrar que el tercer término a la derecha del signo igual es igual a cero. Para hacerlo, nótese de nueva cuenta que $\bar{X}_t - \bar{X}$ no depende del miembro de cada muestra sumada, de manera que puede factorizarse en la suma sobre el miembro de cada muestra, en cuyo caso:

$$\sum_t \sum_s 2(\bar{X}_t - \bar{X})(X_{st} - \bar{X}_t) = 2 \sum_t (\bar{X}_t - \bar{X}) \sum_s (X_{st} - \bar{X}_t)$$

Cuadro 9-3 Análisis de la varianza para el experimento sobre los tipos de alimentación

Origen de la variación	SS	DF	MS
Entre grupos	0.685	3	0.228
Dentro de los grupos	3.816	24	0.159
Total	4.501	27	

$$F = \frac{MS_{\text{ent}}}{MS_{\text{den}}} = \frac{0.228}{0.159} = 1.4$$

Este fenómeno no es aleatorio; siempre sucede. De forma específica, cuando existen m grupos experimentales con n miembros:

$$DF_{\text{ent}} = m - 1; \quad DF_{\text{ent}} = m(n - 1); \quad DF_{\text{tot}} = mn - 1$$

de manera que:

$$\begin{aligned} DF_{\text{ent}} + DF_{\text{den}} &= (m - 1) + m(n - 1) \\ &= m - 1 + mn - m = mn - 1 = DF_{\text{tot}} \end{aligned}$$

En otras palabras, así como es posible dividir la suma total de cuadrados en varios componentes por la variabilidad entre grupos (tratamiento) y dentro de los grupos, también es posible dividir los grados de libertad. La figura 9-4 ilustra la manera en que la suma de los cuadrados y los grados de libertad se dividen en este análisis de la varianza.

Ahora es posible encarar el problema original, esto es, el de diseñar un análisis de la varianza adecuado para experimentos en los que cada individuo recibe varios tratamientos.

Sin embargo, \bar{X}_t es la media de los n miembros del grupo terapéutico t , así que:

$$\begin{aligned} \sum_s (X_{st} - \bar{X}_t) &= \sum_s X_{st} - \sum_s \bar{X}_t = \sum_s X_{st} - n\bar{X}_t \\ &= n(\sum_s X_{st}/n - \bar{X}_t) = n(\bar{X}_t - \bar{X}_t) = 0 \end{aligned}$$

Por lo tanto:

$$SS_{\text{tot}} = SS_{\text{ent}} + SS_{\text{den}} + 0 = SS_{\text{ent}} + SS_{\text{den}}$$

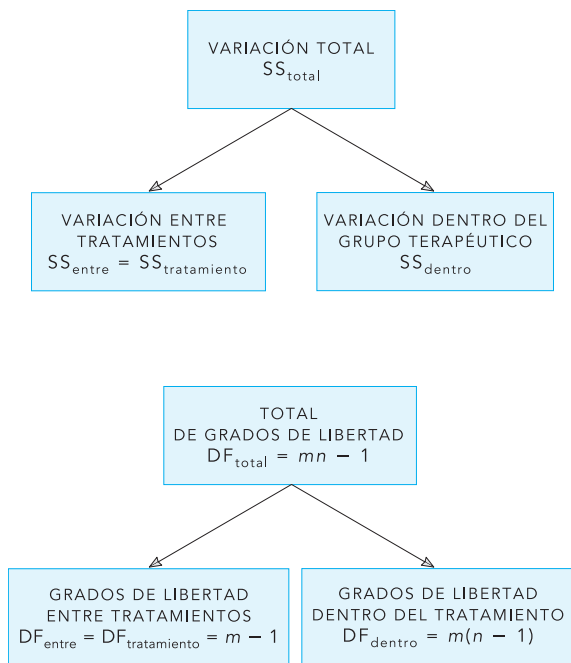


Figura 9-4 División de las sumas de los cuadrados y grados de libertad para el análisis de la varianza unilateral.

EXPERIMENTOS CON INDIVIDUOS OBSERVADOS DESPUÉS DE VARIOS TRATAMIENTOS: ANÁLISIS DE LA VARIANZA CON MEDIDAS REPETIDAS

Si cada sujeto del experimento se somete a varios tratamientos, la variabilidad total de las observaciones se puede dividir en tres componentes que son mutuamente excluyentes: variabilidad entre todos los individuos experimentales, variabilidad por los tratamientos y variabilidad de la respuesta de cada sujeto a la terapéutica. El último componente representa el hecho de que existe cierta variación aleatoria en la forma como cada individuo reacciona a determinada terapia, además de los errores al llevar a cabo las mediciones. La figura 9-5 muestra este fenómeno. La técnica resultante se denomina análisis de la varianza con *medidas repetidas* puesto que las medidas se repiten bajo diversas circunstancias experimentales (tratamientos) en cada sujeto incluido en el experimento.

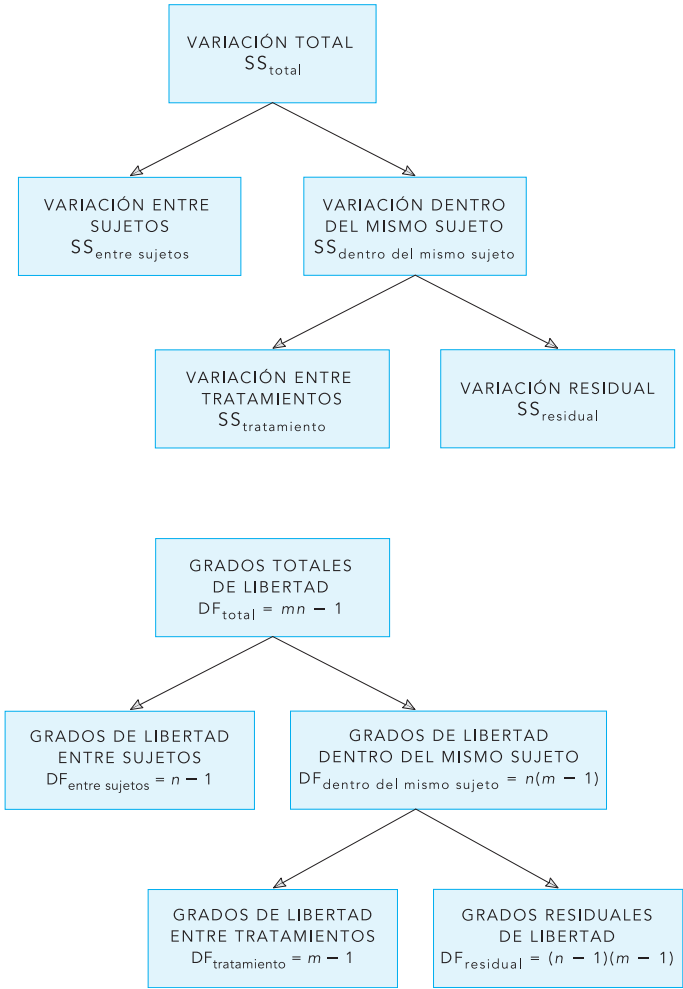


Figura 9-5 División de las sumas de los cuadrados y los grados de libertad para el análisis de la varianza con medidas repetidas. Nótese que esta técnica permite concentrarse en la variación que existe en cada sujeto del experimento.

A continuación se anotan las expresiones para estos tres tipos de variabilidad. Como lo sugiere la figura 9-5, el primer paso consiste en dividir la variabilidad total entre la variabilidad dentro y entre los sujetos.

El cuadro 9-4 ilustra la notación empleada para el análisis de la varianza con medidas repetidas. (En este caso se trata de un experimento en el cual cuatro sujetos reciben tres tratamientos distintos.) A primera vista, esta tabla es bastante similar al cuadro 9-2 usado para analizar experimentos en los que *distintos* sujetos reciben cada tratamiento. Existe una diferencia notoria: en el cuadro 9-4 los *mismos* individuos reciben todos los tratamientos. Por ejemplo, X_{11} representa la manera como el primer sujeto respondió al primer tratamiento; X_{21} se refiere a la forma en que el mismo individuo respondió a la segunda terapéutica. En general, X_{st} es la respuesta de s sujeto a t tratamiento.

$\bar{S}_1, \bar{S}_2, \bar{S}_3$ y \bar{S}_4 son las respuestas promedio de cada persona a los tres tratamientos.

$$\bar{S}_s = \frac{\sum_t X_{st}}{m}$$

Cuadro 9-4 Notación para el análisis de la varianza con medidas repetidas

Sujeto experimental, $n = 4$	Tratamiento, $m = 3$			Sujeto	
	1	2	3	Media	SS
1	X_{11}	X_{21}	X_{31}	\bar{S}_1	$\sum_t (X_{t1} - \bar{S}_1)^2$
2	X_{12}	X_{22}	X_{32}	\bar{S}_2	$\sum_t (X_{t2} - \bar{S}_2)^2$
3	X_{13}	X_{23}	X_{33}	\bar{S}_3	$\sum_t (X_{t3} - \bar{S}_3)^2$
4	X_{14}	X_{24}	X_{34}	\bar{S}_4	$\sum_t (X_{t4} - \bar{S}_4)^2$
Media del tratamiento	\bar{T}_1	\bar{T}_2	\bar{T}_3		

Gran media $\bar{X} = \frac{\sum_t \sum_s X_{st}}{mn}$

$SS_{\text{tot}} = \sum_t \sum_s (X_{st} - \bar{X})^2$

donde existen $m = 3$ terapias. Asimismo, \bar{T}_1 , \bar{T}_2 y \bar{T}_3 son las respuestas promedio a cada tratamiento de los cuatro sujetos experimentales.

$$\bar{T}_t = \frac{\sum_s X_{st}}{n}$$

donde existen $n = 4$ sujetos experimentales.

Al igual que en cualquier análisis de la varianza, se mide la variación total por medio de la suma total del cuadrado de las desviaciones de las observaciones en torno de la gran media. La gran media de las observaciones es:

$$\bar{X} = \frac{\sum_t \sum_s X_{st}}{mn}$$

y la suma total del cuadrado de las desviaciones a partir de la gran media es:

$$SS_{\text{tot}} = \sum_t \sum_s (X_{st} - \bar{X})^2$$

Esta suma de los cuadrados tiene $DF_{\text{tot}} = mn - 1$ grados de libertad.

A continuación se divide esta suma total de cuadrados en variación dentro y entre los sujetos. La variación de las observaciones dentro del sujeto 1 en torno de la media observada para el sujeto 1, \bar{S}_1 , es:

$$SS_{\text{den suj 1}} = \sum_t (X_{t1} - \bar{S}_1)^2$$

Asimismo, la variación de las observaciones dentro del sujeto 2 en torno de la media observada en el sujeto 2 es:

$$SS_{\text{den suj 2}} = \sum_t (X_{t2} - \bar{S}_2)^2$$

Es posible crear sumas similares para los otros dos individuos del experimento. La variabilidad total observada dentro de todos los sujetos es tan sólo la suma de la variabilidad identificada dentro de cada sujeto:

$$\begin{aligned} SS_{\text{den suj s}} &= SS_{\text{den suj 1}} + SS_{\text{den suj 2}} + SS_{\text{den suj 3}} + SS_{\text{den suj 4}} \\ &= \sum_s \sum_t (X_{st} - \bar{S}_s)^2 \end{aligned}$$

Puesto que la suma de los cuadrados dentro de cada sujeto tiene $m - 1$ grados de libertad (donde m es el número de tratamientos) y no hay sujetos n , $SS_{\text{den suj s}}$ posee $DF_{\text{den suj s}} = n(m - 1)$ grados de libertad.

La variación entre los sujetos se mide al calcular la suma del cuadrado de las desviaciones de la respuesta promedio de cada sujeto en torno de la gran media:

$$SS_{\text{ent suj s}} = m \sum_t (\bar{S}_s - \bar{X})^2$$

La suma se multiplica por m puesto que la media de cada sujeto es la respuesta promedio a los m tratamientos. (Esta situación es similar al cálculo de la suma entre grupos de cuadrados, como la suma del cuadrado de las desviaciones de la media de la muestra en torno de la gran media en el análisis de la varianza descrito en la última sección.) Tal suma de cuadrados tiene $DF_{\text{ent suj}} = n - 1$ grados de libertad.

Es posible demostrar que:

$$SS_{\text{tot}} = SS_{\text{den suj s}} + SS_{\text{ent suj s}}$$

esto es, que la suma total de los cuadrados se puede dividir en la suma de los cuadrados dentro y entre los sujetos.*

A continuación se debe dividir la suma de los cuadrados dentro de los sujetos en dos componentes, la variabilidad de las observaciones por los tratamientos y la variación *residual* producida por la variación aleatoria en la manera como cada individuo responde a cada tratamiento. La suma de los cuadrados por los tratamientos es la suma del cuadrado de las diferencias entre las medias del tratamiento y la gran media.

$$SS_{\text{trat}} = n \sum_t (\bar{T}_t - \bar{X})^2$$

*Para obtener una derivación de esta ecuación, véase B. J. Winer, D. R. Brown, y K. M. Michels, *Statistical Principles in Experimental Design*, 3a. ed., McGraw-Hill, New York, 1991, cap. 4, "Single-Factor Experiments Having Repeated Measures on the Same Elements."

Se multiplica por n , que es el número de sujetos utilizado para calcular cada media del tratamiento, igual que antes al computar la suma de los cuadrados entre los sujetos. Dado que existen m tratamientos, la SS_{trat} tiene $DF_{\text{trat}} = m - 1$ grados de libertad.

En vista de que se divide la suma de los cuadrados dentro de los sujetos en la suma de los cuadrados del tratamiento y la suma de los cuadrados residuales:

$$SS_{\text{den sujetos}} = SS_{\text{trat}} + SS_{\text{res}}$$

así que:

$$SS_{\text{res}} = SS_{\text{den sujetos}} - SS_{\text{trat}}$$

La misma división para los grados de libertad arroja:

$$\begin{aligned} DF_{\text{tot}} &= DF_{\text{den sujetos}} - DF_{\text{trat}} \\ &= n(m - 1) - (m - 1) = (n - 1)(m - 1) \end{aligned}$$

Por último, el cómputo de la varianza de la población a partir de la suma de los cuadrados es:

$$MS_{\text{trat}} = \frac{SS_{\text{trat}}}{DF_{\text{trat}}}$$

y el cálculo de la varianza de la población a partir de la suma residual de los cuadrados es:

$$MS_{\text{res}} = \frac{SS_{\text{res}}}{DF_{\text{res}}}$$

Si fuera verdadera la hipótesis nula que afirma que los tratamientos carecen de efectos, MS_{trat} y MS_{res} se calcularían a partir de la misma varianza de la población (desconocida), de manera que se computa:

$$F = \frac{MS_{\text{trat}}}{MS_{\text{res}}}$$

para comprobar la hipótesis nula según la cual los tratamientos no modifican a los sujetos del experimento. Si fuera verdadera la hipótesis del efecto terapéutico nulo, este índice de F seguiría la distribución de F con un numerador de DF_{trat} grados de libertad y un denominador de DF_{res} grados de libertad.

Este procedimiento posee una expresión más matemática que las demás explicaciones de este libro. Puede aplicarse a un ejemplo sencillo para que los conceptos sean más concretos.

Antiasmáticos y endotoxinas

La endotoxina es un componente de las bacterias gramnegativas que habitan en el polvo de los hogares y lugares de trabajo. La inhalación de esta endotoxina ocasiona fiebre, escalofrío, broncoconstricción y una reacción bronquial exagerada (sibilancias). El contacto prolongado con la endotoxina provoca neumopatía obstructiva crónica y asma. Olivier Michel *et al.** presupusieron que tal vez el antiasmático salbutamol podría suministrar protección contra la inflamación que induce la endotoxina, causante de estos síntomas. Para comprobar su hipótesis le solicitaron a cuatro asmáticos moderados que inhalaran un aerosol con una endotoxina purificada como base y midieron los litros de aire que podían exhalar en un segundo. Esta variable, conocida como volumen espiratorio forzado en un segundo, o FEV_1 , es un parámetro de la obstrucción aérea. Su disminución significa que existe un mayor grado de broncoconstricción. Midieron tres veces la FEV_1 en cada sujeto: una basal (antes de inhalar la endotoxina), 1 h después de la inhalación y 2 h después de recibir un tratamiento adicional con salbutamol.

La figura 9-6 muestra los resultados de este experimento y sugiere a simple vista que el medicamento aumenta el FEV_1 , pero el estudio sólo incluye a cuatro personas. ¿Cuánta seguridad es posible para afirmar que el agente reduce la broncoconstricción y facilita la respiración? Para responder a esta interrogante se efectúa un análisis de la varianza con medidas repetidas.

El cuadro 9-5 muestra los mismos datos que la figura 9-6, además de la FEV_1 promedio observada para cada uno de los $n = 4$ sujetos (personas) y cada uno de los $m = 3$ tratamientos (basal, 1 y 2 h). Por ejem-

*O. Michel, J. Olbrecht, D. Moulard, R. Sergysels, "Effect of Anti-asthmatic Drugs on the Response to Inhaled Endotoxin." *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **85**:305–310, 2000.

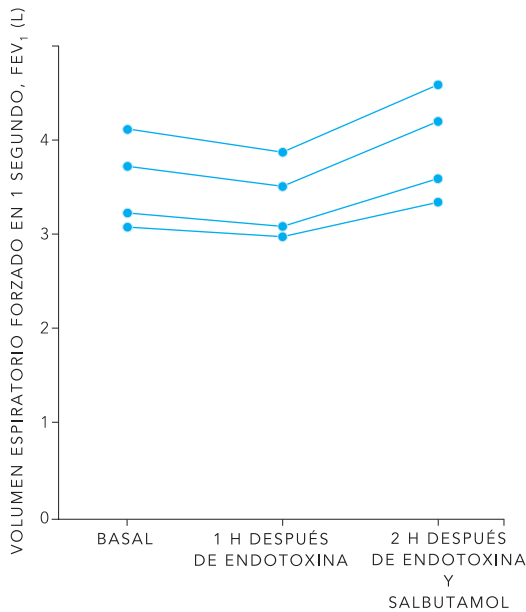


Figura 9-6 Volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) en cuatro personas como basal, 1 h después de inhalar endotoxina y 2 h después de la exposición a ésta y el salbutamol. Cada respuesta individual se relaciona mediante líneas continuas. (Adaptado del cuadro 2 y la fig. 4 de *O. Michel, J. Olbrecht, D. Moulard, R. Sergysels, "Effect of Anti-asthmatic Drugs on the Response to Inhaled Endotoxin," Ann. Allergy Asthma Immunol, 85:305-310, 2000.*

Cuadro 9-5 Volumen espiratorio forzado (L) un segundo antes y después del estímulo bronquial con endotoxina y salbutamol

Persona (sujeto)	Sin fármaco (basal)	1 h después de la endotoxina	2 h después de la endotoxina y salbutamol	Sujeto	
				Media	SS
1	3.7	3.4	4.0	3.70	0.1800
2	4.0	3.7	4.4	4.03	0.2467
3	3.0	2.8	3.2	3.00	0.0800
4	3.2	2.9	3.4	3.17	0.1267
Media del tratamiento	3.48	3.20	3.75		
Gran media = 3.48			SS _{tot} = 2.6830 litros ²		

plo, la respuesta media del segundo individuo a los tres tratamientos es la siguiente:

$$\bar{S}_2 = \frac{4.0 + 3.7 + 4.4}{3} = 4.03 \text{ litros}$$

y la respuesta promedio de los cuatro sujetos al primer tratamiento (basal) es de:

$$\bar{T}_1 = \frac{3.7 + 4.0 + 3.0 + 3.2}{4} = 3.48 \text{ litros}$$

La gran media de las observaciones \bar{X} es de 3.48 litros y la suma total de cuadrados de $SS_{\text{tot}} = 2.6830$ litros².

El cuadro 9-5 incluye además la suma de los cuadrados dentro de cada sujeto; por ejemplo, para el segundo individuo:

$$\begin{aligned} SS_{\text{den suj}} &= (4 - 4.03)^2 + (3.7 - 4.03)^2 + (4.4 - 4.03)^2 \\ &= 0.2467 \text{ litros}^2 \end{aligned}$$

La adición de las sumas de los cuadrados dentro de los sujetos para los cuatro individuos del estudio arroja:

$$SS_{\text{den suj s}} = 0.1800 + 0.2467 + 0.0800 + 0.1267 = 0.6333 \text{ litros}^2$$

La suma de los cuadrados entre los sujetos se obtiene al adicionar los cuadrados de las desviaciones entre las medias de los sujetos y la gran media para después multiplicar el resultado por el número de tratamientos ($m = 3$, que es el número de los números empleados para calcular la respuesta promedio de cada sujeto).

$$\begin{aligned} SS_{\text{ent suj s}} &= 3[(3.70 - 3.48)^2 + (4.03 - 3.48)^2 + (3.00 - 3.48)^2 \\ &\quad + (3.17 - 3.48)^2] = 2.0490 \text{ litros}^2 \end{aligned}$$

(Obsérvese que $SS_{\text{den suj s}} + SS_{\text{ent suj s}} = 0.6333 + 2.0490 = 2.6830$ litros², que es la suma total de los cuadrados, como debe ser.)

La suma de los cuadrados para los tratamientos se obtiene tras multiplicar los cuadrados de las diferencias entre las medias del tratamiento

y la gran media por el número de sujetos ($n = 4$, que es el número de los números utilizados para calcular cada media):

$$\begin{aligned} SS_{\text{trat}} &= 4 [(3.48 - 3.48)^2 + (3.20 - 3.48)^2 + (3.75 - 3.48)^2] \\ &= 0.6050 \text{ litros}^2 \end{aligned}$$

Hay $DF_{\text{trat}} = m - 1 = 3 - 1 = 2$ grados de libertad relacionados con los tratamientos. En consecuencia, la suma residual de los cuadrados es:

$$SS_{\text{res}} = SS_{\text{den suj s}} - SS_{\text{trat}} = 0.6333 - 0.6050 = 0.0283 \text{ litros}^2$$

y $DF_{\text{res}} = (n - 1)(m - 1) = (4 - 1)(3 - 1) = 6$ grados de libertad.

El cuadro 9-6, que es la tabla del análisis de la varianza para este experimento, resume los resultados de estos cálculos. Nótese que se han dividido las sumas de los cuadrados en más componentes en comparación con el cuadro 9-3. Es posible puesto que se efectuaron medidas repetidas en los mismos sujetos del experimento.

Según el cuadro 9-6, los cálculos de la varianza de la población son:

$$MS_{\text{trat}} = \frac{SS_{\text{trat}}}{DF_{\text{trat}}} = \frac{0.6050}{2} = 0.3025 \text{ litros}^2$$

y

$$MS_{\text{res}} = \frac{SS_{\text{res}}}{DF_{\text{res}}} = \frac{0.0283}{6} = 0.0047 \text{ litros}^2$$

Cuadro 9-6 Análisis de la varianza para el análisis unilateral con medidas repetidas del FEV₁ en la respuesta a la endotoxina

Origen de la variación	SS	DF	MS
Entre sujetos	2.0490	3	
Dentro del mismo sujeto	0.6333	8	
Tratamientos	0.6050	2	0.3025
Residual	0.0283	6	0.0047
Total	2.6830	11	

$$F = \frac{MS_{\text{trat}}}{MS_{\text{res}}} = \frac{0.3025}{0.0047} = 64.053$$

de manera que la prueba estadística es la siguiente:

$$F = \frac{MS_{\text{trat}}}{MS_{\text{res}}} = \frac{0.3025}{0.0047} = 64.36$$

Este valor es mayor que $F_{0.01} = 10.92$, esto es, el valor crítico que define al 1% mayor de los valores posibles de F con 2 y 6 grados de libertad para el numerador y el denominador. Por consiguiente, estos datos permiten concluir que la endotoxina y el salbutamol modifican la FEV_1 ($P < 0.01$).

Hasta ahora ha sido posible concluir que al menos uno de los tratamientos produjo un cambio. Con el fin de identificarlo se debe aplicar una técnica de comparaciones múltiples análoga a la prueba de la t de Holm (prueba de Holm-Sidak u otras técnicas), descrita en el capítulo 4.

Cómo aislar las diferencias en los análisis de la varianza con medidas repetidas

En el capítulo 4 se efectuaron varias comparaciones pareadas entre los grupos con la aplicación de la prueba de la t de Holm.

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{2 s_{\text{den}}^2/n}}$$

Con objeto de utilizar la prueba de la t de Holm para aislar las diferencias después de realizar un análisis de la varianza con medidas repetidas, tan sólo se sustituye s_{den}^2 con el cálculo de la varianza basado en la suma residual de los cuadrados, MS_{res} :

$$t = \frac{\bar{T}_i - \bar{T}_j}{\sqrt{2 MS_{\text{res}}/n}}$$

donde \bar{T}_i y \bar{T}_j representan las respuestas terapéuticas promedio del par de tratamientos (i y j) que se compara. El valor resultante de t se contrasta con el valor crítico de DF_{res} grados de libertad.

En este experimento se pueden hacer tres comparaciones ($k = 3$). Para comparar el FEV_1 1 h después de la endotoxina con el FEV_1 obtenido 2 h después de administrar endotoxina y el salbutamol:

$$t = \frac{3.20 - 3.75}{\sqrt{2(0.0047)/4}} = -11.346$$

Para comparar el FEV₁ basal con el FEV₁ 2 h después de suministrar endotoxina y salbutamol:

$$t = \frac{3.48 - 3.75}{\sqrt{2(0.0047)/4}} = -5.570$$

Por último, para comparar el FEV₁ basal con el FEV₁ 1 h después de administrar endotoxina:

$$t = \frac{3.48 - 3.20}{\sqrt{2(0.0047)/4}} = -5.776$$

Estas comparaciones tienen 6 seis grados de libertad. Los valores no corregidos de P que corresponden a estas tres comparaciones son menores de 0.0001, 0.001 y 0.001.

Para mantener el riesgo global de concluir de forma equivocada que existe una diferencia para esta familia de tres comparaciones por debajo de 5%, se comparan estos valores de P con los valores corregidos de la P según la prueba de la t de Holm basada en una $k = 3$: $0.05/k = 0.05/3 = 0.017$, $0.05/(k - 1) = 0.05/2 = 0.025$ y $0.05/(k - 2) = 0.05/1 = 0.05$. Los tres valores no corregidos de la P se hallan debajo del valor crítico correcto de P . Estos resultados permiten concluir que la endotoxina reduce el FEV₁ y la administración ulterior de salbutamol invierte este efecto, al incrementar el FEV₁ hasta alcanzar cifras superiores a la basal.

Las pruebas de Student-Newman-Keuls (SNK), Bonferroni o Tukey también se usan para calcular las comparaciones pareadas y la prueba de Dunnett para llevar a cabo comparaciones múltiples con un solo grupo testigo. Para ello se hacen los cambios análogos en el cálculo: se usa MS_{res} en lugar de s^2_{den} y DF_{res} para establecer los valores críticos de q o q' .

Potencia en el análisis de la varianza con medidas repetidas

La potencia se calcula igual que en el análisis simple de la varianza, mediante la variación dentro de los sujetos (computada por medio de $\sqrt{MS_{\text{res}}}$) como el cálculo de la desviación estándar de la población, σ , y el número de individuos en lugar del tamaño de la muestra de cada grupo, n .

EXPERIMENTOS CON MEDICIÓN DE LOS RESULTADOS EN UNA ESCALA NOMINAL: PRUEBA DE McNEMAR

La prueba emparejada de la t y el análisis de la varianza con medidas repetidas se utilizan para analizar experimentos en los que la variable que se estudia puede medirse en una escala de intervalo (y satisface otras suposiciones necesarias para los métodos paramétricos). ¿Qué sucede con los experimentos, similares a los del capítulo 5, en los que los resultados se cuantifican en una escala *nominal*? Este problema surge a menudo al preguntar si un sujeto respondió al tratamiento o comparar los resultados de dos estudios de diagnóstico que se clasifican como positivos o negativos en el mismo individuo. Se describirá un procedimiento para analizar estos experimentos, la *prueba de McNemar para cambios*, en el contexto de un estudio de este tipo.

Expresión del antígeno p7 en el cáncer mamario

Se ha demostrado que el antígeno p7 se expresa en las líneas celulares derivadas de los cánceres de ovario, pero no en las originadas en los tejidos sanos. Además, la expresión de este antígeno aumenta en las células del cáncer ovárico después de la quimioterapia. Como hay similitudes entre los cánceres ovárico y mamario, Xiaowei Yang *et al.** examinaron si existe este antígeno en las células tumorales de las mujeres con cáncer mamario. Asimismo, investigaron la forma en que la radioterapia o quimioterapia modifican la aparición del p7, ya que la presencia de este antígeno en una fracción considerable de las células mamarias neoplásicas se acompaña de metástasis a distancia y recurrencias locales. Con el fin de averiguar si la radioterapia y quimioterapia alteran la expresión de p7, los investigadores tomaron muestras de tejido de varias mujeres con cáncer mamario antes y después de aplicarles el tratamiento y recurrieron a diversas técnicas de biología molecular para reconocer la presencia del p7.

El cuadro 9-7 muestra los resultados de este experimento. Cuatro mujeres poseían el p7 antes y después del tratamiento, ninguna lo mostró antes del tratamiento sino después, 12 mujeres no lo revelaron antes del tratamiento pero sí después y 14 carecieron de él antes y después de la terapia.

*X. Yang, S. Groshen, S. C. Formenti, N. Davidson, y M. F. Press, "P7 Antigen Expression in Human Breast Cancer," *Clin. Cancer Res.* 9:201–206, 2003.

Cuadro 9-7 Presencia del antígeno p7 en las células del cáncer mamario antes y después de aplicar radioterapia y quimioterapia

Antes	Después	
	Positivo	Negativo
Positivo	4	0
Negativo	12	14

Este cuadro es muy similar a las tablas de contingencia 2×2 que se analizaron en el capítulo 5. En realidad, la mayoría sólo calcula una estadística de la χ^2 a partir de estos datos y busca el valor de P en el cuadro 5-7. Las cifras del cuadro 9-7 tienen un valor de $\chi^2 = 2.165$ (el cómputo incluye la corrección de Yates para la continuidad). Este valor es bastante menor que 3.841, es decir, el valor de χ^2 que define al 5% mayor de valores posibles de χ^2 con un grado de libertad. En consecuencia, es posible deducir que “no existe diferencia significativa” en la expresión de p7 antes y después del tratamiento del cáncer mamario y se infiere que la terapia carece de efectos sobre la probabilidad de recurrencias o metástasis.

Sin embargo, este método tiene un problema grave. La estadística de la χ^2 diseñada para las tablas de contingencia del capítulo 5 se utilizó para probar la hipótesis según la cual las *hileras y columnas de las tablas son independientes*. En el cuadro 9-7, las hileras y columnas *no* son independientes puesto que representan el contenido de p7 de *los mismos individuos* antes y después de recibir tratamiento contra el cáncer. (Esta situación es análoga a la diferencia entre la prueba no emparejada de la t que figura en el cap. 4 y la prueba emparejada de la t mencionada al principio de este capítulo.) De forma específica, las cuatro mujeres con p7 positivo y las 14 con antígeno negativo no informan *ni antes ni después* del tratamiento si la expresión de p7 en las células neoplásicas sufre algún cambio como respuesta a la radioterapia o quimioterapia. Es necesario un método estadístico que se concentre en las 12 mujeres sin antígeno antes del tratamiento y con antígeno positivo después y en el hecho de que no hubo mujeres con antígeno positivo antes del tratamiento y negativo después.

Si el tratamiento careciera de efecto sobre la expresión de p7 se esperaría que la mitad de $0 + 12 = 12$ mujeres con una expresión distinta del antígeno antes y después del tratamiento fuera positiva antes del tra-

tamiento pero no después y la otra mitad sería negativa antes pero positiva después. El cuadro 9-7 muestra que el número observado de mujeres que cayó en cada categoría fue de cero y 12, respectivamente. Para comparar las frecuencias observadas y esperadas se puede utilizar la prueba estadística de la χ^2 que compara estas frecuencias observadas con la frecuencia esperada de $12/2 = 6$.

$$\begin{aligned}\chi^2 &= \sum \frac{(|0 - E| - 1/2)^2}{E} \\ &= \frac{(|0 - 6| - 1/2)^2}{6} + \frac{(|12 - 6| - 1/2)^2}{6} = 10.083\end{aligned}$$

(Nótese que este cálculo de χ^2 incluye la corrección de Yates para la continuidad dado que posee sólo un grado de libertad.)

Este valor es mayor que 7.879, esto es, el valor de χ^2 que define al 0.5% mayor de valores posibles de χ^2 con un grado de libertad (según el cuadro 5-7) si las diferencias en las cifras observadas y esperadas son tan sólo consecuencia de la obtención aleatoria de las muestras. Este análisis lleva a concluir que *sí* existe una diferencia en la expresión de p7 en las células neoplásicas del cáncer mamario después de la radioterapia y quimioterapia ($P < 0.005$). Tal conclusión puede tener consecuencias para el pronóstico de estas mujeres y además convierte a p7 en un objetivo potencial de los tratamientos basados en anticuerpos u otros tipos de técnicas.

El ejemplo ilustra que es posible calcular los valores de las pruebas estadísticas y buscar el valor de P en las tablas que carecen de significado cuando el diseño experimental y las poblaciones de base son incompatibles con la presuposición en la que se basa el método estadístico.

En suma, la prueba de McNemar para cambios consta de los pasos siguientes:

- *Se ignora a los individuos que respondieron de la misma manera a ambos tratamientos.*
- *Se calcula el número total de sujetos que respondió de modo distinto a ambos tratamientos.*
- *Se computa el número esperado de individuos que habría reaccionado en forma positiva a un tratamiento (mas no al otro) co-*

mo la mitad del número total de sujetos que responde en forma distinta al tratamiento.

- *Se compara el número observado y esperado de individuos que reacciona a un tratamiento tras aplicar la prueba de la χ^2 (incluida la corrección de Yates para la continuidad).*
- *Se compara este valor de χ^2 con los valores críticos de la distribución de χ^2 con un grado de libertad.*

Estas técnicas arrojan un valor de P que mide la probabilidad de que las diferencias en la respuesta al tratamiento se deban al azar y no a una diferencia real en la manera en que las terapéuticas afectan a los mismos sujetos.

PROBLEMAS

9-1 En el problema 8-8 se analizaron los datos del estudio que F.P. Ashley *et al.* llevaron a cabo sobre la eficacia del enjuague bucal con base de cloruro de amonio. Un grupo de personas recibió de manera aleatoria un enjuague testigo inactivo o bien el enjuague activo durante 48 h. Al término de este periodo, los que recibieron el enjuague activo obtuvieron el enjuague inactivo y viceversa. Los investigadores calificaron la cantidad de placa a las 48 h y encontraron lo siguiente:

Calificación de la placa	
Enjuague activo	Enjuague testigo
32	14
60	39
25	24
45	13
65	9
60	3
68	10
83	14
120	1
110	36

¿Tienen estos enjuagues distintos potenciales para suprimir la placa?

9-2 El tabaquismo secundario incrementa el riesgo de padecer un infarto del miocardio. Para investigar los mecanismos de este efecto, C. Arden Pope III *et al.* (“Acute Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Heart Rate Variability,” *Environ. Health Perspect.* **109**:711–716, 2001) analizaron si el tabaquismo secundario modifica la regulación del corazón a través del sistema nervioso autónomo (reflejo). Durante el reposo, el corazón late con regularidad una vez por segundo, pero se observan pequeñas fluctuaciones aleatorias entre cada latido del orden de los 100 milisegundos (0.1 s) que se superponen al intervalo regular de los latidos. Tal fluctuación aleatoria en el intervalo promedio de los latidos se conoce como variabilidad de la frecuencia cardíaca y se mide como la desviación estándar de los intervalos entre latidos a lo largo de varios de ellos. Por razones que no se comprenden del todo, la reducción de esta variabilidad de la frecuencia cardíaca se acompaña de un mayor riesgo de padecer un infarto agudo. Pope *et al.*, cuantificaron la variabilidad de la frecuencia cardíaca en ocho adultos jóvenes y sanos antes y después de pasar 2 h sentados en la sala de espera para fumadores del aeropuerto de Salt Lake City. ¿Redució esta actividad la variabilidad de la frecuencia cardíaca? A continuación se muestran las observaciones sobre la desviación estándar del intervalo entre latidos (en milisegundos) a lo largo de las 2 h que transcurrieron antes e inmediatamente después de permanecer en la sala de espera para fumadores:

Desviación estándar entre latidos (milisegundos)		
Sujetos experimentales	Antes	Después
Tom	135	105
Dick	118	95
Harry	98	80
Lev	95	73
Joaquín	87	70
Stan	75	60
Aaron	69	68
Ben	59	40

9-3 ¿Qué posibilidad existe de detectar una reducción de 50% de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el problema 9-2 con una confianza de 95%? Nótese que la gráfica de potencia de la figura 6-9 es aplicable a la prueba emparejada de la *t*.

- 9-4** Resuelva de nueva cuenta el problema 9-2 como si fuera un análisis de la varianza con medidas repetidas. ¿Cuál es la relación aritmética entre F y t ?
- 9-5** Además de medir el FEV_1 (el experimento descrito junto con la fig. 9-6), Michel *et al.* mensuraron la reacción inmunitaria de los sujetos, incluida la cantidad de proteína C reactiva (CRP mg/100 ml), una proteína que se eleva cuando el tejido se inflama. ¿La endotoxina o la combinación de ésta con salbutamol modificaron la concentración de CRP? En caso afirmativo, ¿son iguales los efectos 1 y 2 h después del reto bronquial? Los resultados son los siguientes:

Persona (sujeto)	CRP (mg/100 ml)		
	Sin fármaco (basal)	1 h después de la endotoxina	2 h después de la endotoxina y salbutamol
1	0.60	0.47	0.49
2	0.52	0.39	0.73
3	1.04	0.83	0.47
4	0.87	1.31	0.71

- 9-6** En general, la concentración de la hormona testosterona disminuye durante los periodos de estrés. Puesto que en la vida de los soldados es imposible evitar los factores estresantes físicos y psicológicos, el ejército ha mostrado gran interés en evaluar la respuesta de los soldados al estrés. El problema de muchos de los estudios sobre este asunto es que se realizan en un laboratorio, que no refleja con exactitud el estrés al que se enfrenta un soldado en la vida real. Para investigar los efectos del estrés sobre los niveles de testosterona en un escenario más real, Charles Morgan *et al.* (“Hormone Profiles in Humans Experiencing Military Survival Training,” *Biol Psychiatry*, **47**:89–1901, 2000) midieron la concentración de testosterona en la saliva de 12 hombres antes y después de someterlos a un entrenamiento militar. El adiestramiento comprendió la simulación de una captura y el interrogatorio al que fueron sometidos los prisioneros de guerra estadounidenses durante las guerras de Vietnam y Corea. ¿A qué conclusiones se puede llegar de acuerdo con estas observaciones? A continuación se muestran los resultados:

Testosterona (ng/100 ml)				
Soldado	Comienzo del entrenamiento	Hora de la captura	12 h después de la captura	48 h después de la captura
1	17.4	11.2	12.8	5.9
2	13.6	6.9	9.8	7.4
3	17.3	12.8	13.7	9.0
4	20.1	16.6	15.5	15.7
5	21.1	13.5	15.4	11.0
6	12.4	2.9	3.7	3.4
7	13.8	7.9	10.5	7.8
8	17.7	12.5	14.9	13.1
9	8.1	2.6	2.3	1.3
10	16.3	9.2	9.3	7.3
11	9.2	2.9	5.8	5.5
12	22.1	17.5	15.3	9.3

9-7 Los estudios en animales han demostrado que la compresión y distensión del estómago estimulan a los nervios para emitir señales al cerebro y extinguir el deseo de comer. Este hecho ha llevado a varios investigadores a proponer la reducción quirúrgica del estómago en las personas con obesidad clínica como método para disminuir la ingestión de alimentos y, al final, el peso corporal. No obstante, esta intervención conlleva diversos peligros, incluida la muerte. Alan Geliebter *et al.* ("Extra-abdominal Pressure Alters Food Intake, Intragastric Pressure, and Gastric Emptying Rate," *Am. J. Physiol.*, **250**:R549-R552, 1986) intentaron reducir la expansión gástrica (y, por lo tanto, elevar la presión dentro del estómago) con la aplicación de una gran banda insuflable alrededor del abdomen en los individuos del experimento; la banda se insufló hasta alcanzar determinada presión con la finalidad de aminorar la expansión abdominal (y al parecer la gástrica) para luego medir el volumen de los alimentos que ingerían después de cierto periodo durante el cual se regularon los alimentos. Se les indicó a los sujetos que la principal finalidad del estudio era identificar la expansión abdominal durante la alimentación al vigilar la presión aérea de la banda, mediante diversos niveles de presión para establecer el más sensible a la expansión abdominal. Se les solicitó que bebieran un líquido hasta experimentar plenitud. Las personas no sabían que se medía el consumo de alimentos. ¿Qué puede concluirse a partir de este experimento?, ¿por qué Geliebter *et al.*, ocultaron a los sujetos la finalidad y el diseño del experimento? A continuación se muestran los resultados:

Sujeto	Consumo de alimentos (mililitros) con cierta presión abdominal		
	0 mmHg	10 mmHg	20 mmHg
1	448	470	292
2	472	424	390
3	631	538	508
4	634	496	560
5	734	547	602
6	820	578	508
7	643	711	724

- 9-8 ¿Cuál es la potencia de la prueba del problema 9-7 para encontrar un cambio de 100 ml en el consumo de alimentos con una confianza de 95%?
- 9-9 El feto posee una conexión entre la aorta y la arteria que se dirige hacia los pulmones conocida como conducto arterioso y permite que el corazón eluda los pulmones y envíe sangre a la placenta para suministrar oxígeno y nutrientes y extraer los desechos. Una vez que el producto nace y empieza a respirar, los pulmones llevan a cabo estas funciones y el conducto arterioso se cierra. En ocasiones, sobre todo en los prematuros, el conducto arterioso permanece permeable y desvía la sangre lejos de los pulmones, lo que evita que el lactante elimine dióxido de carbono y absorba oxígeno. El medicamento indometacina se ha utilizado para cerrar el conducto arterioso. Es probable que el desenlace (con o sin medicamentos) dependa de la edad gestacional, la edad al nacer, la ingestión de líquido, otras enfermedades y otros fármacos que recibe el lactante. Es por estas razones que existe la posibilidad de comparar a parejas de lactantes similares en cuanto a estas variables para que cada pareja reciba de manera aleatoria indometacina o placebo y luego decidir si mejoraron o no. Asíumase que los resultados son los siguientes:

		Indometacina	
		Mejoraron	No mejoraron
Placebo	Mejoraron	65	13
	No mejoraron	27	40

¿Apoyan estos datos la hipótesis según la cual la indometacina es igual que el placebo?

9-10 Los resultados del problema 9-9 también se pueden presentar de la manera siguiente:

	Mejoraron	No mejoraron
Indometacina	92	53
Placebo	78	67

¿Cómo se pueden analizar estos datos? Si el resultado difiere del análisis del problema 9-9, ¿cuál es la razón y qué método es el más conveniente?

9-11 Se revisan los artículos publicados en el *New England Journal of Medicine* durante los últimos 12 meses. ¿Cuántos artículos presentan los resultados de experimentos que deben analizarse con el procedimiento de la varianza con medidas repetidas?, ¿qué porcentaje de estos artículos llevó a cabo este análisis? De los que no lo hicieron, ¿cómo analizaron los autores sus resultados? Comente las dificultades potenciales de las conclusiones alcanzadas en estos artículos.

Alternativas para el análisis de la varianza y la prueba de la t basadas en rangos

El análisis de la varianza, que incluye a las pruebas de la t , se utiliza con amplitud para comprobar la hipótesis que afirma que uno o más tratamientos carecieron de efectos sobre la media de cierta variable. Todos los tipos de análisis de la varianza, aun las pruebas de la t , se basan en la suposición de que las observaciones se obtienen a partir de poblaciones de distribución normal en las que las varianzas son las mismas, aunque los tratamientos modifiquen las respuestas promedio. Por lo general, estas suposiciones se satisfacen lo suficiente para convertir el análisis de la varianza en una herramienta estadística de gran utilidad. Por otro lado, muchas veces los experimentos arrojan resultados que no son consistentes con estas suposiciones. Además, es común que surjan problemas en los cuales las observaciones se miden en una escala ordinal en lugar de una escala de intervalos y no siempre se pueden someter a un análisis de la varianza. En este capítulo se describen otras técnicas análogas de las pruebas de la t y el análisis de la varianza basadas en el *rango* de las observaciones en lugar de las observaciones mismas. En este método se utiliza información sobre los tamaños relativos de las observaciones sin suponer nada sobre la naturaleza específica de la población a partir de la

cual se obtuvieron.* Primero se describe el análogo no paramétrico de las pruebas emparejadas y no emparejadas de la t , la *prueba de la suma de los rangos de Mann-Whitney* y la *prueba de Wilcoxon para muestras emparejadas*. Con posterioridad se discuten los análogos del análisis de la varianza unilateral, la *estadística de Kruskal-Wallis* y el análisis de la varianza *estadística de Friedman* con medidas repetidas.

CÓMO ELEGIR ENTRE LOS MÉTODOS PARAMÉTRICO Y NO PARAMÉTRICO

Como ya se mencionó, el análisis de la varianza se considera un método estadístico *paramétrico* puesto que se basa en cálculos de los dos parámetros de la población, la media y la desviación estándar (o varianza), que definen a una distribución normal. Si se asume que las muestras se obtienen a partir de poblaciones de distribución normal, es posible calcular las distribuciones de las pruebas de F o t que ocurren en todos los experimentos posibles de cierto tamaño cuando los tratamientos carecen de efecto. De esta manera se consiguen los valores críticos que definen un valor para F o t a partir de tal distribución. Una vez satisfechas las presuposiciones de los métodos estadísticos paramétricos, éstos constituyen los métodos más poderosos.

Si las poblaciones de las que proceden las observaciones no tienen una distribución normal (o no son consistentes con otras suposiciones de un método paramétrico, como varianzas iguales en todos los grupos terapéuticos), los métodos paramétricos pierden precisión puesto que la media y la desviación estándar, que constituyen los elementos clave de las estadísticas paramétricas, ya no describen por completo a la población. En realidad, cuando la población se desvía en grado considerable de lo normal, la interpretación de la media y la desviación estándar en términos de una distribución normal suscita un panorama bastante confuso.

Por ejemplo, recuérdese la descripción de la distribución de las tallas en la población completa de Júpiter. La talla promedio de los habitantes de Júpiter es de 37.6 cm, según la figura 2-3A, y la desviación estándar es de 4.5 cm. En lugar de tener una distribución uniforme en torno de la media, la población se *inclina* hacia las tallas más elevadas.

*Estos métodos presuponen que las muestras proceden de poblaciones con la misma forma de distribución, pero no se asume la forma que adquiere.

De forma específica, la talla de los jupiterianos varía de 31 a 52 cm y la mayor parte se encuentra alrededor de 35 cm. La figura 2-3B exhibe la población de tallas si, en lugar de inclinarse hacia las tallas más elevadas, mostrara una distribución normal con las mismas media y desviación estándar que la población real (según la fig. 2-3A). Las tallas variarían entre 26 y 49 cm, con la mayor parte entre 37 y 38 cm. A simple vista, la figura 2-3 demuestra que considerar a una población a partir de la media y la desviación estándar puede inducir confusión cuando la población no tiene una distribución normal.

Lo anterior también es cierto para las pruebas estadísticas que se basan en la distribución normal. Cuando la población a partir de la cual se obtuvieron las muestras no sigue una distribución normal, estas pruebas suscitan confusión. En tales casos es posible emplear los rangos de las observaciones en lugar de las observaciones mismas para calcular las estadísticas que se aplican para comprobar hipótesis. Si se usan rangos en vez de medidas es posible conservar gran parte de la información sobre el tamaño relativo de las respuestas sin hacer presuposiciones sobre la manera de distribuir la población a partir de la cual se recogieron las muestras. Dado que estas pruebas no se basan en los parámetros de la población de base, se denominan métodos *no paramétricos* o de *distribución libre*.^{*} Todos los métodos que se describen exigen tan solo que la distribución bajo distintos tratamientos tenga una forma similar, pero no existen limitaciones en cuanto a las formas.[†] Cuando las observaciones no provienen de una población de distribución normal, los métodos no paramétricos de este capítulo tienen una potencia aproximada de 95% respecto de la de los métodos paramétricos análogos. Por lo tanto, es posible calcular la potencia de estas pruebas al medir la potencia de la prueba paramétrica análoga. Cuando las observaciones se obtienen a partir de poblaciones que carecen de una distribución normal, los métodos no paramétricos no sólo son más confiables sino también más potentes que los métodos paramétricos.

^{*}Los métodos descritos en este capítulo no son las primeras herramientas no paramétricas utilizadas. La χ^2 para el análisis de los datos nominales en las tablas de contingencia del capítulo 5, la correlación de rangos de Spearman para analizar datos ordinales en el capítulo 8 y la prueba de McNemar del capítulo 9 constituyen tres métodos no paramétricos de uso común.

[†]También exigen que las distribuciones sean continuas (con objeto de que sea imposible incurrir en empates) para derivar las formas matemáticas de las distribuciones de las muestras usadas para definir los valores críticos de las diversas estadísticas. No obstante, esta limitación no es importante en la práctica y los métodos pueden aplicarse en observaciones con medidas empatadas.

Infortunadamente, nunca es posible observar a la población completa. Por consiguiente, ¿cómo se puede saber si una serie de presuposiciones, como la normalidad, se cumplen para poder utilizar las pruebas paramétricas como el análisis de la varianza? El método más sencillo consiste en dibujar una gráfica de las observaciones. ¿Son consistentes con las presuposiciones de que proceden de una población de distribución normal con las mismas varianzas, esto es, con un factor de dos a tres entre una y otra? Si la respuesta es afirmativa, lo más probable es que puedan utilizarse de modo correcto los métodos paramétricos. Por el contrario, si las observaciones acusan una inclinación pronunciada (lo que sugiere que se trata de una población similar a la de los habitantes de Júpiter de la figura 2-3A) o poseen varios picos, tal vez sea conveniente emplear un método no paramétrico. Cuando la desviación estándar es de tamaño similar o mayor a la media y la variable sólo puede tener valores positivos, entonces la distribución se encuentra inclinada. (Una variable de distribución normal adquiere valores negativos.) En la práctica, estas reglas tan sencillas suelen ser todo lo que se necesita.

Existen dos formas de incrementar la objetividad de este método. La primera consiste en trazar una gráfica de las observaciones en *papel probabilístico normal*, un instrumento que muestra una escala distorsionada que convierte la gráfica de las observaciones de distribución normal en una línea recta (así como las funciones exponenciales convierten la gráfica en una línea recta en papel semilogarítmico). Al examinar la línea recta se infiere la consistencia de las observaciones con la distribución normal. También es posible construir una estadística de la χ^2 para comprobar la consistencia de los datos observados con los esperados si la población tiene una distribución normal con las mismas media y desviación estándar. En la práctica, casi siempre basta con observar los datos, así que no se describen estos métodos con detalle.*

Ninguno de estos métodos, desafortunadamente, resulta en particular convincente para uno u otro lados en relación con las muestras pequeñas, que son tan comunes en la investigación biomédica, por lo que el método elegido (es decir, paramétrico o no paramétrico) depende a menudo de criterios y preferencias personales más que de evidencias.

Esta información se puede resumir como sigue: algunas personas opinan que en *ausencia* de datos que demuestren que los datos *no* se ob-

*Para obtener una descripción y más ejemplos de estas técnicas, véase J. H. Zar, *Biostatistical Analysis*, 4th ed. Prentice-Hall, Upper Saddle River, N.J., 1999, chapter 7, "The Normal Distribution," or W. J. Dixon y F. J. Massey, Jr., *Introduction to Statistical Analysis*, 4th ed, McGraw-Hill, New York, 1983, chapter 5, "The Normal Distribution."

tuvieron de una población de distribución normal, deben utilizarse las pruebas paramétricas puesto que son más potentes y se emplean en forma más extensa. Estas personas opinan que las pruebas no paramétricas se usan de manera exclusiva cuando existe evidencia de que la población de estudio no tiene una distribución normal. Sin embargo, otros señalan que los métodos no paramétricos descritos en este capítulo poseen una potencia de 95% respecto de los métodos paramétricos cuando los datos proceden de poblaciones de distribución normal y son más confiables cuando los datos no se recogen de poblaciones de distribución normal. También consideran que los investigadores deben presuponer lo menos posible al analizar los datos; por lo tanto, recomiendan utilizar siempre los métodos no paramétricos *con excepción* de los casos en los que existe *evidencia positiva* según la cual los métodos paramétricos son adecuados. Hasta ahora no existe una respuesta definitiva sobre el método preferible. Quizá jamás la haya.

DOS MUESTRAS DISTINTAS: LA PRUEBA DE LA SUMA DE LOS RANGOS DE MANN-WHITNEY

Cuando se describió el análisis de la varianza, la prueba t y la correlación entre producto y momento de Pearson, se partió de una población específica (de distribución normal) y se examinaron los valores de la estadística en relación con todas las muestras posibles de determinado tamaño que podían seleccionarse a partir de la población. Sin embargo, la situación para los métodos basados en rangos en lugar de observaciones es distinta. Ahora se reemplazan las observaciones reales por su rango y luego la atención se centra en la población de todas las combinaciones posibles del rango. Puesto que todas las muestras poseen un número finito de miembros, es posible enumerar todas las formas posibles para clasificar a los miembros y obtener la distribución de valores posibles para la estadística cuando el tratamiento carece de efectos.

Con el fin de ilustrar el proceso y mantener esta lista relativamente pequeña, se analiza un breve experimento en el que tres individuos reciben placebo y otros cuatro un fármaco considerado diurético. El cuadro 10-1 muestra la producción diaria de orina en este experimento. Además, indica el rango de las observaciones sin importar cuál sea el grupo experimental al que pertenece; la menor producción de orina se califica con uno y la mayor con siete. Si el medicamento modifica la producción diaria de orina, se esperaría que los rangos del grupo testigo fueran menores (o mayores si el agente redujera la producción de orina) que los

Cuadro 10-1 Observaciones al experimento con el diurético

Placebo (testigo)		Fármaco (tratamiento)	
Producción diaria de orina, ml/día	Rango*	Producción diaria de orina, ml/día	Rango*
1 000	1	1 400	6
1 380	5	1 600	7
1 200	3	1 180	2
		1 220	4
	$T = 9$		

*1 = menor; 7 = mayor.

del grupo terapéutico. Se utiliza la suma de los rangos en el grupo más pequeño (en este caso el grupo testigo) como estadística de la T . Los rangos del grupo testigo suman nueve.

¿Es lo suficientemente extremo el valor de $T = 9$ para justificar el rechazo de la hipótesis según la cual el medicamento careció de efectos?

Para responder a esta pregunta, se examina a la *población de rangos posibles* para conocer la probabilidad de obtener una suma de los rangos tan extrema como la del cuadro 10-1. Nótese que ya no se describen las observaciones reales sino sus rangos, de tal manera que los resultados se pueden aplicar a *cualquier* experimento en el que existan dos muestras, una de tres individuos y otra de cuatro, al margen de la naturaleza de la población subyacente.

Se comienza con la hipótesis que asevera que el medicamento no modificó la producción urinaria, de modo que el patrón del rango del cuadro 10-1 se debe tan sólo al azar. Para calcular la probabilidad de obtener este patrón cuando ambas muestras se recogieron de una sola población, no es necesario recurrir a las matemáticas complicadas; basta

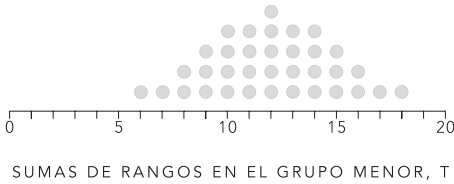


Figura 10-1 Sumas de rangos en el grupo menor para todos los rangos posibles de siete individuos con tres sujetos en una muestra y cuatro en la otra. Cada círculo representa una suma de rangos posible.

Cuadro 10-2 Rangos posibles y sumas de rangos para tres de siete individuos

Rango							Suma de rangos de 7
1	2	3	4	5	6	7	
X	X	X					6
X	X		X				7
X	X			X			8
X	X				X		9
X	X					X	10
X		X	X				8
X		X		X			9
X		X			X		10
X		X				X	11
X			X	X			10
X			X		X		11
X			X			X	12
X				X	X		12
X				X		X	13
X					X	X	14
	X	X	X				9
	X	X		X			10
	X	X			X		11
	X	X				X	12
	X		X	X			11
	X		X		X		12
	X		X			X	13
	X			X	X		13
	X			X		X	14
	X				X	X	15
		X	X	X			12
		X	X		X		13
		X	X			X	14
		X		X	X		14
		X		X		X	15
		X			X	X	16
			X	X	X		15
			X	X		X	16
					X	X	17
				X	X	X	18

enumerar los rangos posibles. El cuadro 10-2 muestra las 35 maneras posibles de arreglar los rangos con tres individuos en un grupo y cuatro en el otro. Las cruces se refieren a una persona que recibió placebo y los espacios en blanco a los individuos del grupo terapéutico. La columna del lado derecho muestra la suma de los rangos para los sujetos del grupo más pequeño (placebo) para cada combinación posible de rangos. La figura 10-1 señala la distribución de los valores posibles de la estadística, la suma de los rangos del grupo más pequeño T cuando el tratamiento carece de efecto. Tal distribución es similar a la distribución de la t de la figura 4-5. Con la excepción de que las distribuciones no son idénticas, existe una diferencia muy importante. Mientras que la distribución de t es continua y, en teoría, se basa en un conjunto infinitamente grande de valores posibles de la estadística de la t , la figura 10-1 exhibe *cada valor posible* de la suma de los rangos de T .

Puesto que existen 35 maneras posibles de combinar los rangos, hay una posibilidad de 35 de obtener sumas de rangos de 6, 7, 17 o 18; dos de 35 de 8 o 16; tres de 35 de 9 o 15; cuatro de 35 de 10, 11, 13 o 14; y cinco de 35 de 12. ¿Cuál es la probabilidad de conseguir un valor extremo de T ? Existe una posibilidad de $2/35 = 0.057 = 5.7\%$ de obtener $T = 6$ o $T = 18$ cuando el tratamiento carece de efectos. Se emplean estas cifras como valores críticos para definir los valores extremos de T y rechazar la hipótesis del efecto terapéutico ausente. Por lo tanto, el valor de $T = 9$ de las observaciones del cuadro 10-1 no es lo suficientemente extremo para justificar el rechazo de la hipótesis que asegura que el fármaco carece de efectos sobre la producción de orina.

Obsérvese que en este caso $T = 6$ y $T = 18$ corresponden a $P = 0.057$. El valor de T sólo puede ser de números enteros, así que P únicamente puede tener valores discontinuos. Como resultado, las tablas de los valores críticos de T exhiben pares de valores que definen la proporción de valores posibles más cercanos a los valores críticos tradicionales de P , por ejemplo 5 y 1%, pero los valores exactos de P definidos por estos valores críticos no suelen ser exactamente iguales a 5 y 1%. El cuadro 10-3 muestra estos valores críticos. n_S y n_B corresponden al número de miembros en las muestras más pequeñas y grandes. El cuadro recoge los valores críticos de T que se acercan más al 5 y 1% más extremos de los valores posibles de T que ocurrirían si el tratamiento no tuviera efectos, así como la proporción exacta de valores posibles de T definidos por los valores críticos. Por ejemplo, el cuadro 10-3 muestra que siete y 23 definen al 4.80% más extremo de valores posibles de la suma de los rangos de los dos grupos más pequeños de T cuando $n_S = 3$ y $n_B = 6$.

Cuadro 10-3 Valores críticos (dos colas) de la suma de rangos de T de Mann-Whitney

n_S	n_B	Niveles de probabilidad cercanos a,			
		0.05		0.01	
		Valores críticos	P	Valores críticos	P
3	4	6,18	0.057		
	5	6,21	0.036		
	5	7,20	0.071		
	6	7,23	0.048	6,24	0.024
	7	7,26	0.033	6,27	0.017
	7	8,25	0.067		
	8	8,28	0.042	6,30	0.012
4	4	11,25	0.057	10,26	0.026
	5	11,29	0.032	10,30	0.016
	5	12,28	0.063		
	6	12,32	0.038	10,34	0.010
	7	13,35	0.042	10,38	0.012
	8	14,38	0.048	11,41	0.008
	8	12,40	0.016
5	5	17,38	0.032	15,40	0.008
	5	18,37	0.056	16,39	0.016
	6	19,41	0.052	16,44	0.010
	7	20,45	0.048	17,48	0.010
	8	21,49	0.045	18,52	0.011
6	6	26,52	0.041	23,55	0.009
	6	24,54	0.015
	7	28,56	0.051	24,60	0.008
	7	25,59	0.014
	8	29,61	0.043	25,65	0.008
	8	30,60	0.059	26,64	0.013
7	7	37,68	0.053	33,72	0.011
	8	39,73	0.054	34,78	0.009
8	8	49,87	0.050	44,92	0.010

Fuente: Calculado a partir de F. Mosteller y R. Rourke, *Study Statistics: Nonparametrics and Order Statistics*, Addison-Wesley, Reading, MA, 1973, Tabla A-9. Usado con autorización.

El método descrito es la *prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney*.* La técnica para comprobar la hipótesis que afirma que un tratamiento careció de efectos por medio de esta estadística es la siguiente:

- *Clasificar las observaciones de acuerdo con su magnitud, con la asignación de un rango de uno a la observación más pequeña. A los empates se les asigna el mismo rango, que es igual al promedio de rangos que se les asignaría si no hubiera empate (como la técnica empleada en el coeficiente de correlación ordinal de Spearman descrita en el cap. 8).*
- *Calcular T , que es la suma de los rangos en la muestra más pequeña. (Si ambas muestras son del mismo tamaño, se calcula T a partir de cualquiera.)*
- *Comparar el valor resultante de T con la distribución de las sumas de los rangos posibles para los experimentos con muestras del mismo tamaño con el fin de comprobar si el patrón de clasificaciones es consistente con la hipótesis según la cual el tratamiento carece de efectos.*

Existen dos formas de comparar el valor observado de T con el valor crítico que define a los valores más extremos que ocurrirían si el tratamiento careciera de efectos. El primer método consiste en calcular la distribución exacta de T al enumerar todas las posibilidades, como ya se hizo, y luego al tabular los resultados en una tabla como la que aparece en el cuadro 10-3. Para los experimentos en los que las muestras son pequeñas, lo suficiente para ser incluidas en el cuadro 10-3, este método ofrece un valor exacto de P para un determinado conjunto de observaciones experimentales. En los experimentos más grandes, este método exacto es tedioso puesto que el número de rangos posibles es enorme. Por ejemplo, existen 184 756 formas de clasificar dos muestras de 10 individuos.

*Existe otra fórmula para esta prueba que arroja una estadística conocida como U y se vincula con T por medio de la fórmula $U = T - n_s(n_s + 1)/2$, donde n_s es el tamaño de la muestra más pequeña (o de cualquier muestra cuando ambas contienen el mismo número de individuos). Para una descripción más detallada de la prueba de la U , véase S. Siegel y N. J. Castellan, Jr., *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*, 2a. ed. McGraw-Hill, New York, 1988, Sección 6.4, "The Wilcoxon-Mann-Whitney U Test." Una descripción pormenorizada de la prueba de Mann-Whitney tal y como se describe en esta sección, además de su relación con U , se encuentra en F. Mosteller y R. Rourke, *Sturdy Statistics: Nonparametrics and Order Statistics*, Addison-Wesley, Reading, MA, 1973, cap. 3, "Ranking Methods for Two Independent Samples."

En segundo lugar, cuando una muestra grande incluye a más de ocho miembros, la distribución de T es muy similar a la distribución normal con la media:

$$\mu_T = \frac{n_S(n_S + n_B + 1)}{2}$$

y la desviación estándar:

$$\sigma_T = \sqrt{\frac{n_S n_B (n_S + n_B + 1)}{12}}$$

donde n_S es el tamaño de la muestra más pequeña.* Por lo tanto, es posible transformar T en la estadística:

$$z_T = \frac{T - \mu_T}{\sigma_T}$$

y compararla con los valores críticos de la distribución normal que define a los valores posibles más extremos, por ejemplo 5%. También se puede comparar z_T con la distribución de t a un número infinito de grados de libertad (cuadro 4-1) puesto que es igual a la distribución normal.

La precisión de esta comparación aumenta si se incluye una *corrección de la continuidad* (similar a la corrección de Yates para la continuidad descrita en el cap. 5) para explicar que la distribución normal es continua mientras que la suma de los rangos de T debe ser un número entero:

$$z_T = \frac{|T - \mu_T| - 1/2}{\sigma_T}$$

*Cuando hay empate en las medidas es necesario reducir la desviación estándar de acuerdo con la fórmula siguiente, que depende del número de empates.

$$\sigma_T \sqrt{\frac{n_S n_B (N + 1)}{12} - \frac{n_S n_B}{12N(N^2 - 1)} \sum (\tau_i - 1) \tau_i (\tau_i + 1)}$$

donde $N = n_S + n_B$, τ_i = número de empates en determinado conjunto de empates; la suma representada por \sum se calcula en todos los conjuntos de rangos empatados.

Técnica de Leboyer para la atención del parto

Los métodos aceptados para atender el parto con un riesgo reducido ha cambiado de forma espectacular; ahora se observa una tendencia general a evitar la sedación profunda y subrayar la participación del padre durante el trabajo de parto y el parto. Sin embargo, la técnica exacta que debe utilizarse es controversial. El médico francés Leboyer avivó este debate con su libro *Nacimiento sin violencia* de 1975. Leboyer sugirió una serie de maniobras específicas para reducir al mínimo la perturbación del recién nacido durante la separación de la madre. Describió que el nacimiento ideal debe suceder en una habitación silenciosa y poco iluminada con el fin de aminorar los estímulos sensitivos. Además, propuso la colocación del neonato sobre el abdomen de la madre, no seccionar el cordón umbilical hasta que dejara de pulsar, tranquilizar al mismo tiempo al lactante con aplicación de masaje suave y colocarlo luego en una tina con agua tibia “para garantizar que la separación no fuera una perturbación sino una sensación de comodidad”. Sostenía que los niños que nacían de esta forma eran más sanos y felices. Muchos médicos se opusieron a esta técnica y adujeron que interfería con la práctica médica aceptada e incrementaba el riesgo de la madre y el hijo. Sin embargo, la técnica de Leboyer ha ganado una aceptación cada vez mayor.

Tal y como ocurre con muchas otras técnicas médicas, existen muy pocas pruebas para apoyar o rechazar las afirmaciones de Leboyer o sus críticos. Hasta que Nancy Nelson *et al.*,* concluyeron un estudio clínico aleatorizado de los métodos, la única evidencia publicada en apoyo de la posición de Leboyer comprendía la “experiencia clínica” de un solo estudio sin testigos.

Nelson *et al.* reunieron a un grupo de mujeres embarazadas con riesgo reducido interesadas en el método de Leboyer gracias a una práctica obstétrica en la McMaster University de Ontario, Canadá. Los embarazos tenían cuando menos 36 semanas y las mujeres debían estar disponibles para valorar el desarrollo del niño tres días y ocho meses después del nacimiento. Una vez que se las aceptó en el estudio, las mujeres se asignaron de modo aleatorio para someterse a la técnica de Leboyer o un método convencional (testigo) en una sala de partos ilumina-

*N. Nelson, M. Enkin, S. Saigal, K. Bennett, R. Milner y D. Sackett, “A Randomized Clinical Trial of the Leboyer Approach to Childbirth,” *N. Engl. J. Med.*, **302**: 655-660, 1980.

da con normalidad en la que no se concedió especial atención al ruido, el cordón umbilical se seccionó inmediatamente después del parto y el recién nacido se envolvió en una sabana y se le entregó a su madre. En ambos grupos se redujo al mínimo el uso de analgésicos y ambos padres participaron en forma activa en el trabajo de parto y el parto. Por consiguiente, el propósito del estudio fue conocer los efectos que tenían ciertos aspectos específicos y controversiales del método de Leboyer en lugar de seguir los principios generales de un parto delicado.

Desde luego, los padres, médicos y enfermeras que participaron en el parto se sabían el grupo experimental. Sin embargo, los investigadores encargados de valorar a las madres y los productos antes y después del parto, así como los meses siguientes, no conocían el tipo de parto. Por lo tanto, se trata de un protocolo *ciego* que reduce al mínimo los sesgos del observador, pero no puede controlar el efecto del placebo.

Puesto que se cree que el beneficio principal de la técnica de Leboyer es mejorar el desarrollo del niño, los investigadores midieron este elemento en una escala ideada con esa finalidad. Calcularon que 30% de los lactantes que nacieron por parto convencional tendrían calificaciones “superiores” en dicha escala. Supusieron que si la técnica de Leboyer era en verdad mejor, podrían identificar algún cambio en el cual 90% de los lactantes que habían nacido según esta técnica mostraría un desarrollo clasificado “superior”. Los cálculos que utilizaron la potencia revelaron que este estudio debía incluir cuando menos a 20 lactantes en cada grupo para tener 90% de posibilidades de identificar esta diferencia con una $P < 0.05$ (esto es, la potencia del experimento es de 0.90). Nótese que, en efecto, afirmaban que no estaban interesados en reconocer efectos menores de la técnica de Leboyer.

Durante el primer año en el que reclutaron a los sujetos del experimento, hablaron con 187 familias y les explicaron el estudio; 34 no cumplieron con los requisitos y 56 de las 153 restantes aceptaron la asignación al azar. De las 97 que se rehusaron al proceso de aleatorización, 70 confirmaron su decisión de apegarse al procedimiento de Leboyer y 23 declinaron participar en el estudio. Una paciente dio a luz de forma prematura antes de su asignación al azar y las restantes 55 se sometieron al proceso aleatorio. Una de las mujeres del grupo testigo abandonó el estudio, con lo cual quedaron 26 mujeres en el grupo testigo y 28 en el grupo de Leboyer (tratamiento). Seis de las personas del grupo testigo y ocho de las del grupo de Leboyer sufrieron complicaciones que impidieron llevar a cabo el parto como estaba planeado, lo que dejó a las 20 mujeres necesarias para cada grupo. Este ejemplo ilustra la dificultad

para reunir el número suficiente de casos en los estudios clínicos, aun un caso tan sencillo y benigno como éste.*

Aunque Nelson *et al.*, examinaron diversas variables antes, durante, inmediatamente y varios meses después del parto, aquí sólo se analiza un factor: el número de minutos que el recién nacido se mantuvo alerta durante la primera hora de vida. Si el resultado de la técnica de Leboyer es la consecución de individuos menos traumatizados, se esperaría hallarlos más alerta apenas después del parto. El cuadro 10-4 y la figura 10-2 muestran el número de minutos de vigilia durante la primera hora de los 20 lactantes de cada grupo.

El primer elemento que resulta evidente en la figura 10-2 es que las observaciones tal vez no se originan de poblaciones con distribución

Cuadro 10-4 Minutos de actividad en alerta durante la primera hora después del nacimiento

Parto testigo	Rango	Parto de Leboyer	Rango
5.0	2	2.0	1
10.1	3	19.0	5
17.7	4	29.7	10
20.3	6	32.1	12
22.0	7	35.4	15
24.9	8	36.7	17
26.5	9	38.5	19
30.8	11	40.2	20
34.2	13	42.1	22
35.0	14	43.0	23
36.6	16	44.4	24
37.9	18	45.6	26
40.4	21	46.7	27
45.5	25	47.1	28
49.3	31	48.0	29
51.1	33	49.0	30
53.1	36	50.9	32
55.0	38	51.2	34
56.7	39	52.5	35
58.0	40	53.3	37
<hr/>			
<i>T</i> = 374			

*La decisión de incluir y excluir a determinados sujetos en un estudio aleatorizado, en combinación con las consecuencias que tiene el abandono o la pérdida de los individuos, ejerce efectos profundos sobre el resultado del protocolo. Para una descripción más detallada de este problema, véase D. Sackett y M. Gent, "Controversy in Counting and Attributing Events in Clinical Trials," *N. Engl. J. Med.*, **301**:1410-1412, 1979.

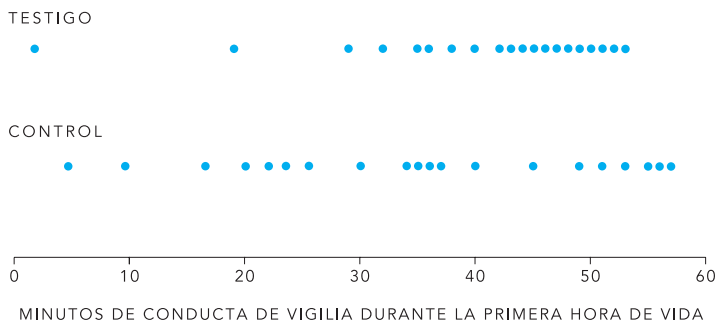


Fig. 10-2 Número de minutos en que los lactantes permanecen con conducta de vigilia durante la primera hora de vida en el parto convencional y el método de Leboyer. Nótese que los tiempos se inclinan hacia los valores mayores.

normal. El tiempo que los lactantes permanecen alerta se inclina hacia los tiempos inferiores, en lugar de mostrar una tendencia similar hacia las cifras superiores e inferiores. Estos datos *no* se pueden analizar con un estudio paramétrico como la prueba no emparejada de la t , de manera que se usa la prueba de la suma de los rangos de Mann-Whitney.

Además del número de minutos de vigilia durante la primera hora, el cuadro 10-4 revela los rangos asignados de estas observaciones, sin importar cuál sea el grupo terapéutico que contiene al lactante clasificado. Puesto que ambas muestras son del mismo tamaño, se puede calcular la suma de los rangos T a partir de cualquier grupo. La suma de los rangos para el grupo testigo es $T = 374$. Dado que cada grupo comprende a 20 individuos, se calcula el valor de P por medio de z_T y se comparan los resultados con la distribución normal. La media para los valores posibles de T para los experimentos de este tamaño es de:

$$\mu_T = \frac{n_S(n_S + n_B + 1)}{2} = \frac{20(20 + 20 + 1)}{2} = 410$$

y la desviación estándar es:

$$\begin{aligned} \sigma_T &= \sqrt{\frac{n_S n_B (n_S + n_B + 1)}{12}} \\ &= \sqrt{\frac{20(20)(20 + 20 + 1)}{12}} = 36.97 \end{aligned}$$

En consecuencia:

$$z_T = \frac{|T - \mu_T| - \frac{1}{2}}{\sigma_T} = \frac{|374 - 410| - \frac{1}{2}}{36.9} = 0.962$$

Este valor es menor de 1.960, que es el valor de z que define al 5% mayor de la distribución normal (según el cuadro 4-1 con un número infinito de grados de libertad). Por lo tanto, este estudio no proporciona evidencia suficiente para concluir que los recién nacidos que nacen por medio de la técnica de Leboyer están más alerta.*

En realidad, con la salvedad de la sensación de las madres de que la técnica de Leboyer modificó la conducta de su hijo y la tendencia de las mujeres sometidas a esta técnica a tener un trabajo de parto activo más corto, Nelson *et al.* no encontraron pruebas de que esta técnica ofreciera resultados distintos de los que se obtienen con un parto convencional cuidadoso. La verdad es que estas diferencias son quizá reflejo del efecto del placebo, ya que las madres conocían sin duda el método utilizado para el parto y quizá deseaban tener mejores resultados. Sin embargo, sea para los defensores o los detractores, parece que no se gana ni se pierde nada con la elección de una u otra técnicas.

CADA INDIVIDUO SE OBSERVA ANTES Y DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO: PRUEBA DE WILCOXON PARA MUESTRAS EMPAREJADAS

En el capítulo 9 se describió la prueba emparejada de la t para analizar experimentos en los cuales cada sujeto se observa antes y después de recibir un solo tratamiento. Esta prueba exige que los cambios que acompañan al tratamiento tengan una distribución normal. Ahora se describe una prueba análoga basada en rangos que prescinde de esta exigencia. Se calculan las diferencias producidas por el tratamiento en cada sujeto, se clasifican según su magnitud (sin importar cuál sea su signo) y luego se les añade el signo de la diferencia con cada rango; al final se suman los rangos con signo para obtener la estadística de la prueba W .

Esta técnica emplea información sobre el tamaño de la diferencia que el tratamiento produce en cada sujeto y además su dirección. Puesto que se basa en rangos, no es necesario hacer ninguna presuposición acerca de la naturaleza de la población de diferencias que suscita el tratamiento. Tal y como ocurre con la estadística de la suma de rangos de Mann-Whitney, es posible obtener la distribución de los valores posibles

*Se puede calcular un intervalo de confianza para la mediana, pero no se describe la técnica. Para mayores detalles sobre los intervalos de confianza para la mediana, véase Mosteller y Rourke, *Sturdy Statistics: Nonparametrics and Order Statistics*, Addison-Wesley, Reading, MA, 1973, cap. 14, "Order Statistics: Distribution of Probabilities; Confidence Limits, Tolerance Limits."

de la prueba de la W para lo cual basta enumerar las posibilidades de la suma de los rangos por experimento de determinado tamaño. Por último, se compara el valor de W según las observaciones con la distribución de los valores posibles de W en experimentos con el número de individuos del estudio. Si el valor observado de W es “grande”, las observaciones no son consistentes con la suposición de que el tratamiento carece de efecto.

Recuerde que las observaciones se clasifican de acuerdo con la *magnitud* de los cambios *al margen de los signos*, de tal manera que las diferencia de igual magnitud pero de signo opuesto, por ejemplo -5.32 y $+5.32$, poseen el mismo rango.

Primero se describe otro experimento hipotético en el que se desea probar un potencial diurético en seis personas. A diferencia de los experimentos referidos en la sección anterior, se registra la producción diaria de orina en cada sujeto *antes y después* de administrar el fármaco. El cuadro 10-5 muestra los resultados de este experimento y el cambio de la producción de orina después de suministrar el fármaco en cada sujeto.

En cinco de las seis personas la producción diaria de orina disminuyó. ¿Bastan estos datos para justificar la aseveración de que el medicamento es un diurético efectivo?

Para aplicar la prueba ordinal con signos hay que clasificar de forma inicial la magnitud de cada cambio observado, primero con uno para el cambio más pequeño y después con seis para el cambio más grande. A continuación se asigna el signo del cambio a cada rango (última columna del cuadro 10-5) y se computa la suma de los rangos con signos para W . Para este experimento, $W = -13$.

Cuadro 10-5 Efecto de un diurético potencial en seis personas

Persona	Producción diaria de orina ml/día			Rango* de diferencia	Rango de diferencia con signos
	Antes del medicamento	Después del medicamento	Diferencia		
1	1 600	1 490	-110	5	-5
2	1 850	1 300	-550	6	-6
3	1 300	1 400	+100	4	+4
4	1 500	1 410	-90	3	-3
5	1 400	1 350	-50	2	-2
6	1 010	1 000	-10	1	-1
					<u>$W = -13$</u>

*1 = menor magnitud; 6 = mayor magnitud.

Si el fármaco carece de efectos, los rangos de los cambios positivos deben ser similares a los rangos de los cambios negativos y W debe aproximarse a cero. Por otro lado, cuando el tratamiento modifica la variable bajo estudio, los cambios con los mayores o menores rangos tienden a poseer el mismo signo y la suma de los rangos con signos W es un número positivo o negativo grande.

Tal y como se observa con las demás pruebas estadísticas, sólo basta trazar una línea entre “pequeño” y “grande”. Esto se logra tras enumerar las 64 combinaciones posibles de patrones de rangos, desde los cambios negativos hasta los positivos (cuadro 10-6). Existe una posibili-

Cuadro 10-6 Combinaciones posibles de los rangos con signos para un estudio de seis individuos

Rango*						Suma de los rangos con signos
1	2	3	4	5	6	
-	-	-	-	-	-	-21
+	-	-	-	-	-	-19
-	+	-	-	-	-	-17
-	-	+	-	-	-	-15
-	-	-	+	-	-	-13
-	-	-	-	+	-	-11
-	-	-	-	-	+	-9
+	+	-	-	-	-	-15
+	-	+	-	-	-	-13
+	-	-	+	-	-	-11
+	-	-	-	+	-	-9
+	-	-	-	-	+	-7
-	+	+	-	-	-	-11
-	+	-	+	-	-	-9
-	+	-	-	+	-	-7
-	+	-	-	-	+	-5
-	-	+	+	-	-	-7
-	-	+	-	+	-	-5
-	-	+	-	-	+	-3
-	-	-	+	+	-	-3
-	-	-	+	-	+	-1
-	-	-	-	+	+	1
+	+	+	-	-	-	-9
+	+	-	+	-	-	-7
+	+	-	-	+	-	-5

(continúa)

Cuadro 10-6 Combinaciones posibles de los rangos con signos para un estudio de seis individuos (*continuación*)

Rango*						Suma de los rangos con signos
1	2	3	4	5	6	
+	+	-	-	-	+	-3
+	-	+	+	-	-	-5
+	-	+	-	+	-	-3
+	-	+	-	-	+	-1
+	-	-	+	+	-	-1
+	-	-	+	-	+	1
+	-	-	-	+	+	3
-	+	+	+	-	-	-3
-	+	+	-	+	-	-1
-	+	+	-	-	+	1
-	+	-	+	+	-	1
-	+	-	+	-	+	3
-	+	-	-	+	+	5
-	-	+	+	+	-	3
-	-	+	+	-	+	5
-	-	+	-	+	+	7
-	-	-	+	+	+	9
+	+	+	+	-	-	-1
+	+	+	-	+	-	1
+	+	+	-	-	+	3
+	+	-	+	+	-	3
+	+	-	+	-	+	5
+	+	-	-	+	+	7
+	-	+	+	+	-	5
+	-	+	+	-	+	7
+	-	+	-	+	+	9
+	-	-	+	+	+	11
-	+	+	+	+	-	7
-	+	+	+	-	+	9
-	+	+	-	+	+	11
-	+	-	+	+	+	13
-	-	+	+	+	+	15
+	+	+	+	+	-	9
+	+	+	+	-	+	11
+	+	+	-	+	+	13
+	+	-	+	+	+	15
+	-	+	+	+	+	17
-	+	+	+	+	+	19
+	+	+	+	+	+	21

* Los signos indican si el rango es positivo o negativo.

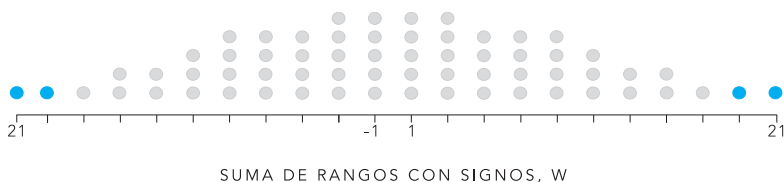


Figura 10-3 Las 64 sumas de rangos con signos que son posibles para las observaciones antes y después de administrar un tratamiento a seis individuos. El cuadro 10-6 enumera las posibilidades. Los círculos con color muestran que cuatro de 64 tienen una magnitud de 19 o más, esto es, se hallan por debajo de -19 o arriba de $+19$.

dad de 64 de obtener estos patrones al azar. La figura 10-3 muestra las 64 sumas de los rangos con signos del cuadro 10-6.

Para definir un valor “grande” de W se toman los valores más extremos de W que pueden ocurrir cuando el tratamiento carece de efectos. De las 64 sumas posibles de los rangos, 4, o $4/64 = 0.0625 = 6.25\%$, se halla en 19 (o -19) o más allá, de manera que se rechaza la hipótesis según la cual el tratamiento no tiene efectos cuando la magnitud de W es igual o mayor de 19 (esto es, W es igual o más negativa que -19 o más positiva que $+19$) con $P = 0.0625$.

Nótese que, como en el caso de la prueba de sumas de rangos de Mann-Whitney, la naturaleza distintiva de la distribución de los valores posibles de W significa que no siempre es posible obtener valores de P precisamente a niveles tradicionales, como 5%. Puesto que el valor de W para las observaciones del cuadro 10-5 es de sólo -13 , estos datos no son suficientemente inconsistentes con la presuposición de que el tratamiento carece de efectos (es decir, que el fármaco no es un diurético efectivo) para justificar el rechazo de la hipótesis.

El cuadro 10-7 muestra los valores de W que se acercan más a la definición del 5 y 1% más extremos de los valores posibles para experimentos hasta de 20 sujetos. Para experimentos más grandes se usa el hecho de que la distribución de W es muy similar a la distribución normal con una media:

$$\mu_W = 0$$

y desviación estándar:

$$\sigma_W = \sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{6}}$$

donde n es igual al número de los sujetos del experimento.

Cuadro 10-7 Valores críticos (dos colas) de la *W* de Wilcoxon

<i>n</i>	Valor crítico	<i>P</i>	<i>n</i>	Valor crítico	<i>P</i>
5	15	0.062	13	65	0.022
6	21	0.032		57	0.048
	19	0.062	14	73	0.020
7	28	0.016		63	0.050
	24	0.046	15	80	0.022
8	32	0.024		70	0.048
	28	0.054	16	88	0.022
9	39	0.020		76	0.050
	33	0.054	17	97	0.020
10	45	0.020		83	0.050
	39	0.048	18	105	0.020
11	52	0.018		91	0.048
	44	0.054	19	114	0.020
12	58	0.020		98	0.050
	50	0.052	20	124	0.020
				106	0.048

Fuente: Adaptado de F. Mostelle y R. Rourke, *Sturdy Statistics: Nonparametrics and Order Statistics*, Addison-Wesley, Reading, MA, 1973, Tabla A-11. Usado con autorización.

Por lo tanto, se emplea:

$$z_w = \frac{W - \mu_w}{\sigma_w} = \frac{W}{\sqrt{[n(n + 1)(2n + 1)]/6}}$$

como la prueba estadística. Esta aproximación se mejora al incluir una corrección de continuidad para obtener:

$$z_w = \frac{|W| - \frac{1}{2}}{\sqrt{[n(n + 1)(2n + 1)]/6}}$$

Al calcular *W* pueden ocurrir dos tipos de *empates*. En primer lugar, algunas veces no se producen cambios en la variable observada cuando el tratamiento se aplica, de tal modo que la diferencia es de cero. En este caso, el individuo no ofrece información sobre el incremento o la reducción terapéuticos de la respuesta que constituye la variable; por lo tanto,

tan sólo se abandona el análisis y la muestra del tamaño disminuye uno. En segundo lugar, las magnitudes del cambio terapéutico son algunas veces iguales para dos o más sujetos. Como se observa con la prueba de Mann-Whitney, se asigna el mismo rango a todos los individuos con ese cambio que el promedio de rangos que se utilizaría para el mismo número de sujetos si no hubieran empatado.*

A continuación se resumen los pasos a seguir para comparar los efectos observados de un tratamiento en un solo grupo de sujetos experimentales antes y después de prescribir un tratamiento.

- *Se verifica el cambio de la variable de interés en cada sujeto del experimento.*
- *Se clasifican las diferencias de acuerdo con su magnitud sin importar cuál sea el signo. (Las diferencias de cero se deben retirar del análisis al reducir en forma correspondiente el tamaño de la muestra. A los rangos empatados se les asigna el promedio de rangos que se asignaría si no hubiera empate.)*
- *Se aplica el signo de cada diferencia a su rango.*
- *Se suman los rangos con signos para obtener la prueba de la W .[†]*
- *Se compara el valor observado de W con la distribución de valores posibles que ocurrirían si el tratamiento no tuviera efecto y se rechaza esta hipótesis si la W es “grande”.*

Para ilustrar este proceso se utiliza la *prueba de los rangos con signos de Wilcoxon* y se analizan los resultados del experimento descrito en el capítulo 9.

*En caso de rangos empatados al usar una distribución normal para calcular el valor de P , σ_W se debe reducir de acuerdo con el número de empates según la fórmula siguiente:

$$\sigma_W = \sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{6} - \sum \frac{(\tau_i - 1)\tau_i(\tau_i + 1)}{12}}$$

donde n es el número de sujetos experimentales, τ_i el número de rangos empatados en determinado conjunto de empates y \sum se refiere a la suma de estos conjuntos de rangos empatados.

[†]Nótese que se describió la W como la suma de *todos* los rangos con signo de las diferencias. Existen otros diseños de la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon basados en la suma de los rangos con signo positivo o negativo. Estas variedades son equivalentes matemáticos de la que aquí se describe. Debe tenerse cuidado al utilizar las tablas del valor crítico de W para cerciorarse de qué manera se calculó la prueba estadística al construir la tabla.

Tabaquismo y función plaquetaria

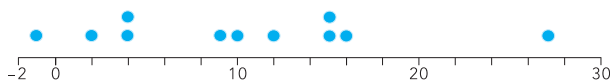
El cuadro 10-8 reproduce los resultados, mostrados en la figura 9-2, del experimento de Levine que mide la agregación plaquetaria de 11 sujetos antes y después de que cada uno fumara un cigarrillo. No debe olvidarse que la mayor agregación plaquetaria es indicativa de una mayor tendencia a formar coágulos sanguíneos (que causan infartos del miocardio, embolias pulmonares y otras alteraciones vasculares). La cuarta columna del cuadro registra el cambio de la agregación plaquetaria producida al fumar un cigarrillo.

La figura 10-4 ilustra estas diferencias. Si bien la figura no recoge los resultados que impiden utilizar los métodos basados en la distribución normal (como la prueba emparejada de la *t*), sí sugiere que es más conveniente aplicar un método no paramétrico, como la prueba ordinal con signos de Wilcoxon, en virtud de que las diferencias no tienen una distribución simétrica en torno de la media y probablemente se encuentran tan cerca o lejos de la media. De manera específica, los puntos *distantes* a 27% dan lugar a sesgos en los métodos que se basan en una distribución normal.

Para continuar con el cálculo, que no exige presuponer la presencia de cambios de distribución normal, se gradúan las magnitudes de cada uno de estos cambios y el cambio menor (1%) se clasifica como uno y el mayor (27%) como 11. La quinta columna del cuadro 10-8 muestra estos

Cuadro 10-8 Porcentaje máximo de agregación plaquetaria antes y después de fumar un cigarrillo

Persona	Antes de fumar	Después de fumar	Diferencia	Rango de diferencia	Rango de diferencia con signos
1	25	27	2	2	2
2	25	29	4	3.5	3.5
3	27	37	10	6	6
4	44	56	12	7	7
5	30	46	16	10	10
6	67	82	15	8.5	8.5
7	53	57	4	3.5	3.5
8	53	80	27	11	11
9	52	61	9	5	5
10	60	59	-1	1	-1
11	28	43	15	8.5	8.5
					<hr/> W = 64



CAMBIO DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA DESPUÉS DE FUMAR UN CIGARRILLO (%)

Figura 10-4 Cambios que sufre la agregación plaquetaria después de fumar un cigarrillo. Estos cambios no tienen una distribución normal, en especial por la cifra distante a 27%. Esta gráfica sugiere que es preferible utilizar un método no paramétrico, como la prueba ordinal con signos de Wilcoxon, que un método paramétrico, como la prueba emparejada de la t , para analizar los resultados de este experimento.

rangos. La última columna señala los mismos rangos con el signo del cambio. La suma de los rangos con signo W es de $2 + 3.5 + 6 + 7 + 10 + 8.5 + 3.5 + 11 + 5 + (-1) + 8.5 = 64$. Este valor es mayor de 52, que es la cifra que define al 1.8% más extremo de W que puede ocurrir cuando el tratamiento carece de efectos (según el cuadro 10-7), de tal modo que es posible concluir que estos datos apoyan la suposición de que el tabaquismo incrementa la agregación plaquetaria ($P = 0.018$).

EXPERIMENTOS CON TRES O MÁS GRUPOS DE INDIVIDUOS DISTINTOS: ESTADÍSTICA DE KRUSKAL-WALLIS

En el capítulo 3 se describieron los experimentos en los que tres o más grupos de sujetos se exponen a diversos tratamientos y puede considerarse que las observaciones provienen de poblaciones de distribución normal con varianzas similares. Ahora se discute una técnica basada en rangos análoga al análisis unilateral de la varianza (cap. 3) que no precisa realizar estas presuposiciones.

La *estadística de Kruskal-Wallis* es una generalización directa de la prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney. En primer lugar se gradúan las observaciones *sin importar cuál sea el grupo terapéutico al que pertenecen*; se comienza con el uno para la observación más pequeña. (Los empates se tratan como antes, esto es, se les asigna el valor promedio que se utilizaría si no hubiera empate.) A continuación se calcula la suma de los rangos para cada grupo. Si el tratamiento no ejerce efecto, los rangos mayor y menor deben tener una distribución uniforme en los diversos grupos, de manera que el rango promedio en cada grupo debe ser similar al promedio de los rangos calculados sin importar de qué grupo se trate. Cuanta más disparidad se observe entre los rangos pro-

medio de cada grupo y lo que se esperaría hallar si la hipótesis del efecto terapéutico ausente fuera verdadera, menos probable será aceptar esta hipótesis. A continuación se elabora este tipo de prueba estadística.

Con fines sinópticos, se asume que sólo existen tres grupos; más adelante se pueden generalizar las ecuaciones resultantes para abarcar cualquier número de grupos al terminar el procedimiento. Los tres grupos terapéuticos contienen n_1 , n_2 y n_3 sujetos y la suma de los rangos de estos tres grupos son R_1 , R_2 , R_3 . Por lo tanto, los rangos promedio observados en los tres grupos son $\bar{R}_1 = R_1/n_1$, $\bar{R}_2 = R_2/n_2$ y $\bar{R}_3 = R_3/n_3$, respectivamente. El rango promedio de las observaciones $n_1 + n_2 + n_3 = N$ es el promedio de los primeros números N :

$$\bar{R} = \frac{1 + 2 + 3 + \cdots + N}{N} = \frac{N + 1}{2}$$

Se emplea la suma del cuadrado de las desviaciones entre el rango promedio de cada grupo y el rango promedio global, ponderado por el tamaño de cada grupo, como medida de la variabilidad entre las observaciones y lo que se esperaría encontrar si la hipótesis del efecto terapéutico ausente fuera verdadera. Se llamará suma D .

$$D = n_1(\bar{R}_1 - \bar{R})^2 + n_2(\bar{R}_2 - \bar{R})^2 + n_3(\bar{R}_3 - \bar{R})^2$$

Esta suma del cuadrado de las desviaciones es exactamente análoga a la suma ponderada de los cuadrados de las desviaciones entre las medias de la muestra y la gran media que define a la suma entre los grupos de los cuadrados en el análisis paramétrico unilateral de la varianza, como se describió en el capítulo 9.

La distribución de los valores posibles de D cuando los tratamientos carecen de efecto depende del tamaño de la muestra. Es posible obtener una prueba estadística que no dependa del tamaño de la muestra al dividir D entre $N(N + 1)/12$:

$$H = \frac{D}{N(N + 1)/12} = \frac{12}{N(N + 1)} \sum n_i(\bar{R}_i - \bar{R})^2$$

La suma representada por \sum se encuentra sobre todos los grupos terapéuticos, al margen del número de grupos terapéuticos. Ésta es la *prueba estadística de Kruskal-Wallis*.

La distribución exacta de H se calcula tras enumerar todas las posibilidades, como en el caso de las pruebas de Mann-Whitney y Wilcoxon, pero existen tantas posibilidades que la tabla resultante sería enorme. Por

fortuna, si las muestras no son demasiado pequeñas, la distribución de χ^2 con $\nu = k - 1$ grados de libertad, donde k es el número de grupos terapéuticos, es muy similar a la distribución de H . De esa forma se puede probar la hipótesis nula según la cual los tratamientos carecieron de efectos al calcular H para las observaciones y comparar el valor resultante con los valores críticos de χ^2 en el cuadro 5-7. Esta aproximación funciona bastante bien en los experimentos con tres grupos terapéuticos en los que cada grupo comprende cuando menos cinco miembros y los experimentos con cuatro grupos terapéuticos con un máximo de 10 individuos. Para los estudios más pequeños puede consultarse una tabla sobre la distribución exacta de H para obtener el valor de P . (No se incluye este tipo de tabla por su tamaño y su empleo tan esporádico; estas tablas se encuentran en los libros de texto intermedios de estadística.)

En suma, la técnica para analizar un experimento en el que diversos grupos de sujetos reciben cada tratamiento es la siguiente.

- *Se clasifica cada observación sin importar cuál sea el grupo terapéutico, primero con un rango de uno para la observación más pequeña. (Los empates se tratan igual que en otras pruebas de rangos.)**
- *Se calcula la prueba estadística de Kruskal-Wallis H para obtener una medida normalizada de la desviación de los rangos promedio de cada grupo terapéutico a partir del rango promedio de todas las observaciones.*
- *Se compara H con una distribución de χ^2 con un grado menos de libertad que el número de grupos terapéuticos, a menos que la muestra sea pequeña, en cuyo caso debe compararse H con la distribución exacta. Si H excede el valor crítico que define a una H “grande,” se rechaza la hipótesis de que el tratamiento careció de efectos.*

En seguida se ejemplifica este procedimiento.

*En caso de empate, la aproximación entre las distribuciones de H y χ^2 mejora al dividir H calculado arriba entre:

$$1 - \frac{\sum (\tau_i - 1)\tau_i(\tau_i + 1)}{N(N^2 - 1)}$$

donde τ_i es el número de empates en determinado conjunto de rangos empatados (como antes). En caso de unos cuantos empates, esta corrección provoca diferencias mínimas y por lo tanto se debe ignorar.

Exposición prenatal a la marihuana y conducta infantil

Aunque la mayoría de las mujeres deja de fumar marihuana una vez que se embaraza, cerca de 2.8% no interrumpe su consumo durante el primer trimestre del embarazo y algunas veces durante los dos trimestres restantes. El consumo de marihuana durante el embarazo provoca déficit de atención e impulsividad en los niños, pero no se conocen sus efectos a largo plazo sobre la función cognoscitiva. Lidush Goldschmidt *et al.** diseñaron un estudio prospectivo de observación para vigilar a los hijos de madres que fumaron marihuana durante el embarazo. Entrevistaron a las mujeres que acudían a la clínica prenatal con la intención de reclutar a todas las que fumaban dos o más cigarros de marihuana al mes durante el primer trimestre del embarazo y además seleccionaron en forma aleatoria a otras pacientes. Se mantuvieron en contacto con estas personas y luego evaluaron el temperamento y las características conductuales de sus hijos cuando cumplieron 10 años de edad. Una de las evaluaciones usadas para valorar la deficiencia de atención y la hiperactividad fue la lista de Swanson, Noland y Pelham (SNAP), que es un cuestionario que responden las madres.

El cuadro 10-9 muestra las calificaciones SNAP para los 31 niños incluidos en el estudio. Se registran los rangos de cada observación además de la suma de los rangos y los rangos promedio para cada uno de los tres grupos. El rango promedio de las 31 observaciones es:

$$\bar{R} = \frac{1 + 2 + 3 + \cdots + 31}{31} = \frac{N + 1}{2} = \frac{31 + 1}{2} = 16$$

Por lo tanto, la suma ponderada del cuadrado de las desviaciones entre los rangos promedio observados en cada grupo terapéutico y el promedio de todos los rangos es:

$$\begin{aligned} D &= 13(11.23 - 16)^2 + 9(16.89 - 16)^2 + 9(22.00 - 16)^2 \\ &= 13(-4.77)^2 + 9(0.89)^2 + 9(6.00)^2 = 626.92 \end{aligned}$$

$$H = \frac{D}{N(N + 1)/12} = \frac{626.92}{31(31 + 1)/12} = 7.58$$

*L. Goldschmidt, N. L. Day, y G. A. Richardson, "Effects of Prenatal Marijuana Exposure on Child Behavior Problems at Age 10," *Neurotoxicol. and Tetratol.* **22**:325-336, 2000.

Cuadro 10-9 Número promedio de articulaciones por día (ADJ)

ADJ = 0 <i>n</i> ₁ = 13		0 < ADJ ≤ 0.89 <i>n</i> ₁ = 9		ADJ > 0.89 <i>n</i> ₁ = 9	
Calificación SNAP	Rango	Calificación SNAP	Rango	Calificación SNAP	Rango
7.79	4	8.84	12	8.65	11
9.16	17	9.92	24	10.70	31
7.34	2	7.20	1	10.24	28
10.28	29	9.25	20	8.62	10
9.12	15	9.45	21	9.94	25
9.24	19	9.14	16	10.55	30
8.40	7	9.99	26	10.13	27
8.60	9	9.21	18	9.78	23
8.04	5	9.06	14	9.01	13
8.45	8				
9.51	22				
8.15	6				
7.69	3				
Suma de rangos, <i>R</i> _{<i>t</i>}		146		152	
Rango promedio, <i>R</i> _{<i>t</i>} = <i>R</i> _{<i>t</i>} / <i>n</i> _{<i>t</i>}		11.23		16.89	
				198	
				22.00	

Este valor es mayor de 5.991, que es el valor que define al 5% mayor de la distribución de χ^2 con $\nu = k - 1 = 3 - 1 = 2$ grados de libertad (según el cuadro 5-7). Por consiguiente, se infiere que cuando menos uno de estos tres grupos difiere en cuanto a la hiperactividad y deficiencia de atención ($P < 0.05$).

Comparaciones múltiples no paramétricas

Tal y como ocurre con el análisis paramétrico de la varianza, existen varias técnicas comparativas para identificar a ciertos subgrupos entre los diversos grupos terapéuticos y llevar a cabo comparaciones múltiples con un solo grupo testigo. Cuando hay un número igual de observaciones en cada grupo terapéutico, es posible realizar estas comparaciones múltiples con variantes de las pruebas de Student-Newman-Keuls (SNK) y Dunnett, para todas las comparaciones emparejadas y comparaciones múltiples con un solo testigo, respectivamente. No existe un equivalente de la prueba de la *t* de Bonferroni o Holm. Cuando el tamaño de las muestras es distinto, las comparaciones múltiples se efectúan

con la *prueba de Dunn*. Puesto que las técnicas de SNK y Dunnett difieren tan sólo en la forma de definir la estadística de la q y la q' , primero se resumen y luego la atención se centrará en la prueba de Dunn, toda vez que es aplicable cuando el tamaño de las muestras es desigual.

Si las muestras son del mismo tamaño, la *prueba* no paramétrica de SNK se calcula de la manera siguiente:

$$q = \frac{R_A - R_B}{\sqrt{\frac{n(np)(np + 1)}{12}}}$$

donde R_A y R_B corresponden a las sumas de los rangos de los tratamientos que se comparan, n es el tamaño de la muestra de cada grupo y p el número de grupos que abarcan las comparaciones, después de clasificar las sumas de los rangos en rango descendente (o ascendente). Los valores resultantes de q se comparan con la tabla de valores críticos del cuadro 4-3 con un número infinito de grados de libertad.

Asimismo, la *prueba* no paramétrica de Dunnett se calcula de la forma siguiente:

$$q' = \frac{R_{\text{tes}} - RA}{\sqrt{\frac{n(np)(np + 1)}{6}}}$$

donde R_{tes} es la suma de los rangos del grupo testigo y las demás variables tal y como se definieron con anterioridad. Los valores resultantes de q' se comparan con la tabla de valores críticos del cuadro 4-4, con un número infinito de grados de libertad y p corresponde al número de grupos que se compara.

Cuando las muestras son de tamaño distinto se debe utilizar la prueba de Dunn. (Ésta también se emplea en ocasiones para muestras del mismo tamaño.) Para las comparaciones emparejadas, se calcula la siguiente prueba estadística:

$$Q = \frac{\bar{R}_A - \bar{R}_B}{\sqrt{\frac{N(N + 1)}{12} \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}}$$

donde \bar{R}_A y \bar{R}_B corresponden a los rangos promedio de los grupos que se comparan, N es el tamaño total de la muestra y n_A y n_B son el número de

observaciones en las muestras A y B , respectivamente.* Los valores críticos de Q dependen del número de grupos terapéuticos, k , y aparecen en el cuadro 10-10. Estos cálculos se organizan del mismo modo que en la prueba de SNK; las sumas promedio de los rangos se arreglan de menor a mayor y se prueban de la diferencia mayor a la menor. Cuando la prueba no detecta una diferencia significativa, no se comprueban las diferencias menores.

La prueba de Dunn también se utiliza para realizar comparaciones múltiples con un solo grupo testigo. Esta prueba se efectúa de la misma forma, pero el valor se compara con la tabla crítica de valores de Q' que aparece en el cuadro 10-11.

Más sobre la marihuana

Ahora que se dispone de una técnica adecuada para realizar comparaciones múltiples no paramétricas después de la prueba de Kruskal-Wallis, puede concluirse el estudio sobre los efectos que tiene la marihuana durante el embarazo sobre la calificación SNAP de los niños que aparecen en el cuadro 10-9. La mayor diferencia en los rangos promedio se observa entre las madres que fumaban un promedio de cero cigarrillos por día y las que fumaban más de 0.89. El valor de la Q de Dunn es el siguiente:

$$\begin{aligned}
 Q &= \frac{\bar{R}_{ADJ>.89} - \bar{R}_0}{\sqrt{\frac{N(N+1)}{12} \left(\frac{1}{n_{ADJ>.89}} + \frac{1}{n_0} \right)}} \\
 &= \frac{22 - 11.23}{\sqrt{\frac{31(31+1)}{12} \left(\frac{1}{9} + \frac{1}{13} \right)}} = 2.73
 \end{aligned}$$

Este valor es mayor del valor crítico de Q para $k = 3$ grupos terapéuticos, 2.394 para $\alpha = 0.05$, de manera que se concluye que difieren las ca-

*En caso de empate, Q se debe corregir de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$Q = \frac{\bar{R}_A - \bar{R}_B}{\sqrt{\left(\frac{N(N+1)}{12} - \frac{\sum(\tau_i^3 - \tau_i)}{12(N-1)} \right) \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}}$$

donde τ_i es el número de empates en determinado conjunto de rangos empatados (como antes). Cuando sólo se trata de unos cuantos empates, la corrección induce cambios mínimos y se puede ignorar.

Cuadro 10-10 Valores críticos de Q para las pruebas no paramétricas de comparaciones múltiples

k	α_T	
	0.05	0.01
2	1.960	2.576
3	2.394	2.936
4	2.639	3.144
5	2.807	3.291
6	2.936	3.403
7	3.038	3.494
8	3.124	3.570
9	3.197	3.635
10	3.261	3.692
11	3.317	3.743
12	3.368	3.789
13	3.414	3.830
14	3.456	3.868
15	3.494	3.902
16	3.529	3.935
17	3.562	3.965
18	3.593	3.993
19	3.622	4.019
20	3.649	4.044
21	3.675	4.067
22	3.699	4.089
23	3.722	4.110
24	3.744	4.130
25	3.765	4.149

Adaptado a partir de la tabla B. 14 de J. H. Zar, *Biostatistical Analysis*, 2a. ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1984, p. 569.

lificaciones SNAP para los hijos de mujeres que fumaban entre cero y más de 0.89 cigarrillos de marihuana al día durante la gestación. A continuación se compara a los hijos de madres que fumaban más de 0.89 cigarrillos diarios con las que fumaban más de cero pero menos o igual que 0.89.

$$Q = \frac{\bar{R}_{0 < ADJ \leq 0.89} - \bar{R}_0}{\sqrt{\frac{N(N+1)}{12} \left(\frac{1}{n_{0 < ADJ \leq 0.89}} + \frac{1}{n_0} \right)}}$$

Cuadro 10-11 Valores críticos de Q' para la prueba no paramétrica de comparaciones múltiples con un grupo testigo

k	α_T	
	0.05	0.01
2	1.960	2.576
3	2.242	2.807
4	2.394	2.936
5	2.498	3.024
6	2.576	3.091
7	2.639	3.144
8	2.690	3.189
9	2.735	3.227
10	2.773	3.261
11	2.807	3.291
12	2.838	3.317
13	2.866	3.342
14	2.891	3.364
15	2.914	3.384
16	2.936	3.403
17	2.955	3.421
18	2.974	3.437
19	2.992	3.453
20	3.008	3.467
21	3.024	3.481
22	3.038	3.494
23	3.052	3.506
24	3.066	3.518
25	3.078	3.529

Adaptado a partir de la tabla B. 15 de J. H. Zar, *Biostatistical Analysis*, 2a. ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1984, p. 569.

$$Q = \frac{16.89 - 11.23}{\sqrt{\frac{31(31 + 1)}{12} \left(\frac{1}{9} + \frac{1}{13} \right)}} = 1.435$$

que no excede el valor crítico de 2.394, de tal modo que no es posible concluir que existe una diferencia en las calificaciones SNAP de los niños que pertenecen al grupo $ADJ = 0$ y $0 < ADJ = 0.89$. Puesto que esta diferencia no es significativa, no es preciso comprobar la diferencia más pequeña entre las mujeres que no fumaban marihuana y las que consumían menos de 0.89 cigarrillos al día.

En consecuencia, se infiere que fumar marihuana durante el embarazo repercute sobre la hiperactividad y el déficit de atención del niño si la mujer fuma más de 0.89 cigarrillos diarios durante el embarazo.

EXPERIMENTOS EN LOS QUE CADA SUJETO RECIBE VARIOS TRATAMIENTOS: PRUEBA DE FRIEDMAN

Muchas veces es posible completar un experimento en el que cada individuo recibe varios tratamientos. Este diseño experimental reduce la incertidumbre que suscita la variabilidad de respuestas entre los individuos y ofrece una prueba más sensible sobre los efectos de cada tratamiento en cada individuo. Cuando es posible satisfacer en forma razonable las suposiciones necesarias para los métodos paramétricos, estos experimentos se analizan por medio del análisis de la varianza con medidas repetidas descrito en el capítulo 9. Ahora se describe una prueba análoga basada en rangos que no exige obtener las observaciones a partir de una población de distribución normal. Esta prueba estadística se conoce como *estadística de Friedman*.

La lógica de esta prueba es simple. Cada sujeto experimental recibe un tratamiento, de tal forma que se gradúa la respuesta de *cada individuo* al tratamiento, al margen de los demás sujetos. Cuando la hipótesis sobre la terapia sin efecto resulta verdadera, los rangos para cada persona tienen una distribución aleatoria y las sumas de los rangos para cada *tratamiento* son similares. El cuadro 10-12 ilustra un caso de este tipo, en el que cinco individuos reciben cuatro tratamientos. En lugar de las respuestas medidas, esta tabla contiene los *rangos* de las respuestas de cada sujeto. Por lo tanto, los tratamientos se califican 1, 2, 3 y 4 para cada individuo. La línea inferior del cuadro proporciona las sumas de los rangos para todas las personas que reciben las terapias. Estas sumas de los rangos son similares y además casi iguales a 12.5, que constituye el rango promedio, $(1 + 2 + 3 + 4)/4 = 2.5$ por el número de sujetos, cinco. Los resultados de esta tabla no indican que alguna terapéutica tuviera efectos sistemáticos sobre los sujetos experimentales.

Ahora considérese el cuadro 10-13. El primer tratamiento *siempre* produce la mayor respuesta en todos los sujetos experimentales, el segundo suministra la respuesta menor y el tercero y cuarto suscitan una respuesta intermedia, en la cual la reacción del tercer tratamiento es mayor que la del cuarto. La línea inferior muestra la columna de sumas de rangos. En este caso existe una gran variabilidad en las sumas de rangos; algunas son mucho mayores o menores que el quintuplo del rango

Cuadro 10-12 Rangos de resultados del experimento en el que cinco sujetos reciben cuatro tratamientos cada uno

Sujeto experimental	Tratamiento			
	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	4	1	2	3
3	3	4	1	2
4	2	3	4	1
5	1	4	3	2
Suma de rangos R_i	11	14	13	12

promedio, o 12.5. El cuadro 10-3 sugiere que las terapias tienen efectos sobre la variable estudiada.

Lo único que resta por hacer es reducir esta impresión objetiva de una diferencia hasta obtener una sola cifra. De manera similar a lo que se lleva a cabo en la estadística de Kruskal-Wallis, se calcula la suma del cuadrado de las desviaciones entre las sumas de los rangos observados para cada tratamiento y la suma de los rangos que se esperaría encontrar si cada tratamiento tuviera las mismas posibilidades de tener cualquiera de los rangos posibles. Esta última cifra corresponde al promedio de los rangos posibles.

Para los ejemplos de los cuadros 10-12 y 10-13 existen cuatro tratamientos posibles, de tal manera que hay también cuatro rangos posibles. Por consiguiente, el rango promedio es de $(1 + 2 + 3 + 4)/4 = 2.5$. En general, para k tratamientos, el rango promedio es de:

Cuadro 10-13 Rangos de resultados de otro experimento en el que cinco sujetos reciben cuatro tratamientos cada uno

Sujeto experimental	Tratamiento			
	1	2	3	4
1	4	1	3	2
2	4	1	3	2
3	4	1	3	2
4	4	1	3	2
5	4	1	3	2
Suma de rangos R_i	20	5	15	10

$$\frac{1 + 2 + 3 + \cdots + k}{k} = \frac{k + 1}{2}$$

El ejemplo consta de cinco sujetos experimentales, así que se esperaba que cada suma de rangos fuera cinco veces mayor que el rango promedio para cada persona, o $5(2.5) = 12.5$. Éste es el caso del cuadro 10-12, mas no del 10-13. Si hay n sujetos experimentales y los rangos se distribuyen al azar entre los tratamientos, cada suma de los rangos debe ser n veces mayor que el rango promedio, o $n(k + 1)/2$. De esta forma, es posible condensar dicha información en una sola cifra al calcular la suma del cuadrado de las diferencias entre las sumas de los rangos observadas y las sumas de los rangos que se esperaba hallar si los tratamientos carecieran de efectos.

$$S = \sum [R_t - n(k + 1)/2]^2$$

en donde \sum representa la suma de todos los tratamientos y R_t es la suma de los rangos para el tratamiento t .

Por ejemplo, para las observaciones del cuadro 10-12, $k = 4$ tratamientos y $n = 5$ sujetos experimentales, de tal modo que:

$$\begin{aligned} S &= (11 - 12.5)^2 + (14 - 12.5)^2 + (13 - 12.5)^2 + (12 - 12.5)^2 \\ &= (-1.5)^2 + (1.5)^2 + (0.5)^2 + (-0.5)^2 = 5 \end{aligned}$$

y para el cuadro 10-13:

$$\begin{aligned} S &= (20 - 12.5)^2 + (5 - 12.5)^2 + (15 - 12.5)^2 + (10 - 12.5)^2 \\ &= (7.5)^2 + (-7.5)^2 + (2.5)^2 + (-2.5)^2 = 125 \end{aligned}$$

En el primer caso, S es un número pequeño; en el segundo S es un número grande. Cuanto más definido sea el patrón de la relación entre los rangos dentro de cada sujeto con los tratamientos, mayor es el valor de la prueba de la S .

En este punto es posible detenerse y formular una prueba con base en S , pero los estadísticos han demostrado que es posible simplificar el problema al dividir esta suma del cuadrado de las diferencias entre la suma de los rangos observados y esperados por $nk(k + 1)/12$ para obtener:

$$\chi_r^2 = \frac{S}{nk(k + 1)/12} = \frac{12\sum [R_t - n(k + 1)/2]^2}{nk(k + 1)}$$

$$= \frac{12}{nk(k+1)} \sum R_i^2 - 3n(k+1)$$

La prueba de la χ_r^2 , conocida como *estadística de Friedman*, tiene la propiedad de que, para muestras de tamaño suficiente, sigue la distribución de χ^2 con $v + k - 1$ grado de libertad sin importar el tamaño de la muestra.* En caso de tres tratamientos y nueve o menos sujetos experimentales o cuatro tratamientos con cuatro o menos individuos experimentales, la aproximación de χ^2 no resulta conveniente, así que debe compararse χ_r^2 con la distribución exacta de los valores posibles obtenida tras enumerar las posibilidades del cuadro 10-14.

De forma sinóptica, los pasos para la estadística de Friedman con el fin de analizar experimentos en los que el mismo individuo recibe varios tratamientos, son los siguientes:

- *Debe graduarse cada observación dentro de cada sujeto experimental y asignar uno a la menor respuesta. (Los empates se tratan como ya se describió antes.)*
- *Se calcula la suma de los rangos observados en todos los sujetos para cada tratamiento.*
- *Hay que calcular la prueba estadística de Friedman χ_r^2 como una medida de la diferencia entre la suma de los rangos observados y los esperados en caso de que el tratamiento careciera de efectos.*
- *Se compara el valor resultante de la estadística de Friedman con la distribución de χ^2 cuando el experimento comprende una muestra de tamaño suficiente o con una distribución exacta de χ_r^2 del cuadro 10-14 en caso de que la muestra sea pequeña.*

A continuación se aplica esta prueba a dos experimentos, uno antiguo y otro nuevo.

*En caso de un empate es necesario incrementar χ^2 y dividirla entre

$$1 - \frac{\sum_{\text{sujetos, } i} \sum_{\substack{\text{empates} \\ \text{dentro de} \\ \text{los sujetos, } j}} (\tau_{ij} - 1)\tau_{ij}(\tau_{ij} + 1)}{Nk(k^2 - 1)}$$

donde τ_{ij} es el número de rangos empatados en determinado conjunto de empates dentro de los rangos para el sujeto j y la suma doble $\sum \sum$ se calcula en todos los empates de cada paciente. Cuando sólo existen unos cuantos empates, la diferencia con la corrección es mínima y se puede ignorar.

Cuadro 10-14 Valores críticos de la χ^2_r de Friedman

<i>k</i> = 3 tratamientos			<i>k</i> = 4 tratamientos		
<i>n</i>	χ^2_r	<i>P</i>	<i>n</i>	χ^2_r	<i>P</i>
3	6.00	0.028	2	6.00	0.042
4	6.50	0.042	3	7.00	0.054
	8.00	0.005		8.20	0.017
5	5.20	0.093	4	7.50	0.054
	6.40	0.039		9.30	0.011
	8.40	0.008	5	7.80	0.049
6	5.33	0.072		9.96	0.009
	6.33	0.052	6	7.60	0.043
	9.00	0.008		10.20	0.010
7	6.00	0.051	7	7.63	0.051
	8.86	0.008		10.37	0.009
8	6.25	0.047	8	7.65	0.049
	9.00	0.010		10.35	0.010
9	6.22	0.048			
	8.67	0.010			
10	6.20	0.046			
	8.60	0.012			
11	6.54	0.043			
	8.91	0.011			
12	6.17	0.050			
	8.67	0.011			
13	6.00	0.050			
	8.67	0.012			
14	6.14	0.049			
	9.00	0.010			
15	6.40	0.047			
	8.93	0.010			

Fuente: Adaptado a partir de Owen, *Handbook of Statistical Tables*, U.S. Department of Energy, Addison-Wesley, Reading, MA., 1962. Usado con autorización.

Antiasmáticos y endotoxinas

El cuadro 10-15 reproduce el volumen espiratorio forzado 1 (FEV₁) a un segundo del cuadro 9-5 que Berenson *et al.* utilizaron para estudiar si el salbutamol tenía un efecto protector sobre la broncoconstricción inducida por la endotoxina. En el capítulo 9 se analizaron estos resultados por

Cuadro 10-15 Volumen espiratorio forzado en un segundo antes y después del estímulo bronquial con endotoxina y salbutamol

FEV ₁ (L)						
Sin medicamento (basal)			1 h después de administrar endotoxina		2 h después de administrar endotoxina y salbutamol	
Persona	Unidades	Rango	Unidades	Rango	Persona (sujeto)	Sin medicamento (basal)
1	3.7	2	3.4	1	4.0	3
2	4.0	2	3.7	1	4.4	3
3	3.0	2	2.8	1	3.2	3
4	3.2	2	2.9	1	3.4	3
Sumas de rangos para cada grupo		8		4		12

medio del análisis de la varianza unilateral con medidas repetidas. Ahora se examinan de nueva cuenta mediante los rangos para evitar las presuposiciones sobre la población que estos pacientes representan.

El cuadro 10-15 muestra la manera cómo tres tratamientos se clasifican en términos de la FEV₁ para cada uno de los individuos comprendidos en el estudio. La última hilera señala las sumas de los rangos para cada tratamiento. Los rangos posibles son 1, 2 y 3 y el rango promedio es $(1 + 2 + 3)/3 = 2$. Puesto que la muestra es de cuatro personas, si la terapia no tuviera efecto estas sumas de los rangos se aproximarían a $4(2) = 8$. Por lo tanto, la medida de la diferencia entre esta expectativa y los datos observados es de:

$$\begin{aligned} S &= (8 - 8)^2 + (4 - 8)^2 + (12 - 8)^2 \\ &= (0)^2 + (4)^2 + (4)^2 = 32 \end{aligned}$$

Se convierte S en χ^2_r y se divide entre $nk(k + 1)/12 = 4(3)(3 + 1)/12 = 4$ para obtener $\chi^2_r = {}^{32}/_4 = 8.0$. El cuadro 10-14 muestra que para un experimento con $k = 3$ tratamientos y $n = 4$ sujetos experimentales sólo existen $P = 0.042$ posibilidades de obtener un valor de χ^2_r tan grande o mayor que ocho al azar si el tratamiento no tuviera efecto. Por consiguiente, se puede concluir que la endotoxina y el salbutamol modifican la FEV₁ ($P = 0.042$).

Comparaciones múltiples después de la prueba de Friedman

La prueba de Friedman es un diseño de medidas repetidas en el que todos los sujetos reciben todos los tratamientos y el número de observaciones bajo cada circunstancia experimental es el mismo; por lo tanto, es posible adaptar las pruebas de Student-Newman-Keuls y Dunnett para realizar comparaciones múltiples después de llevar a cabo la prueba de Friedman para las comparaciones emparejadas y las comparaciones múltiples con un solo grupo testigo. Estas dos pruebas estadísticas se emplean del mismo modo que sus versiones paramétricas.

Para realizar las comparaciones emparejadas, se calcula la prueba estadística de SNK:

$$q = \frac{R_A - R_B}{\sqrt{\frac{pn(p+1)}{12}}}$$

donde R_A y R_B corresponden a la suma de los rangos de los grupos que se comparan, p es el número de grupos que abarca la comparación y n el número de sujetos experimentales. El valor resultante de q se compara con el valor crítico de q para p comparaciones con un número infinito de grados de libertad en el cuadro 4-3.

Asimismo, la prueba estadística de Dunnett es la siguiente:

$$q' = \frac{R_{\text{con}} - R_A}{\sqrt{\frac{pn(p+1)}{6}}}$$

El valor resultante de q' se compara con el valor crítico de la estadística de Dunnett para comparaciones p con un número infinito de grados de libertad en el cuadro 4-4.

Efecto del tabaquismo secundario sobre la angina de pecho

El tabaquismo agrava los problemas que acompañan a la arteriopatía coronaria por varias razones. En primer lugar, las arterias que irrigan al músculo cardíaco para suministrarle oxígeno y nutrientes y eliminar productos metabólicos son más estrechas y no pueden mantener la circu-

lación necesaria de sangre. En segundo lugar, el humo del cigarrillo contiene monóxido de carbono, que se fija a la hemoglobina de la sangre y desplaza al oxígeno que debe llegar al corazón. Además, las sustancias químicas que contiene el humo del tabaco actúan de forma directa sobre el músculo cardíaco y deprimen su capacidad para bombear la sangre que contiene oxígeno y nutrientes a todo el organismo, incluido el músculo cardíaco. Cuando el corazón no recibe un aporte suficiente de oxígeno, el individuo con arteriopatía coronaria percibe un dolor definido en el tórax, la llamada *angina de pecho*. Muchas veces los sujetos con arteriopatía coronaria se sienten bien durante el reposo, pero experimentan dolor al realizar esfuerzos que incrementan la necesidad cardíaca de oxígeno. El tabaquismo puede precipitar un cuadro de angina de pecho en los individuos con arteriopatía coronaria pronunciada y reduce la capacidad de realizar esfuerzo en otras personas con arteriopatía más discreta. Wilbur Aronow* se preguntó si el tabaquismo secundario en los sujetos con arteriopatía coronaria produce los mismos efectos que el humo del cigarrillo, aunque estos individuos no fumen.

Para responder esta pregunta, midió el tiempo que 10 varones con arteriopatía coronaria demostrada podían hacer ejercicio en una bicicleta. Aronow investigó en cada sujeto el tiempo que podían hacer ejercicio antes de la aparición de dolor en el pecho. Después de obtener estas medidas de control, envió a cada sujeto a la sala de espera durante 2 h, donde había tres voluntarios que a) no fumaban, b) fumaron cinco cigarrillos con el ventilador de la habitación encendido o c) fumaron cinco cigarrillos con el ventilador apagado. Después de este tiempo, Aronow midió otra vez la tolerancia al esfuerzo de cada sujeto.

Los individuos del experimento se expusieron a estos ambientes en días distintos y al azar. Los investigadores sabían si se habían expuesto al tabaquismo secundario, pero los sujetos ignoraban que la finalidad del estudio era evaluar su respuesta a este fenómeno. Por lo tanto, se trata de un experimento ciego que reduce al mínimo el efecto de placebo pero sin sesgos por parte del observador.

El cuadro 10-16 muestra los resultados de este experimento, además de los rangos de la duración del ejercicio en cada sujeto; se asignó el número uno a la duración más corta y el número seis a la más larga. Puesto que existen seis rangos posibles, el rango promedio para cada sujeto es de $(1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6)/6 = 3.5$; dado que el estudio inclu-

*W. S. Aronow, "Effect of Passive Smoking on Angina Pectoris," *N. Engl. J. Med.*, **299**:21-24, 1978.

Cuadro 10-16 Duración del ejercicio hasta que la aparición de la angina en los periodos testigo y después de respirar aire limpio, fumar en una habitación ventilada y fumar en una habitación sin ventilación

Persona	Aire limpio			Habitación ventilada			Habitación sin ventilar					
	Testigo		Placebo	Testigo		Humo	Testigo		Humo			
	Tiempo, s	Rango	Tiempo, s	Rango	Tiempo, s	Rango	Tiempo, s	Rango	Tiempo, s	Rango		
1	193	4	217	6	191	3	149	2	202	5	127	1
2	206	5	214	6	203	4	169	2	189	3	130	1
3	188	4	197	6	181	3	145	2	192	5	128	1
4	375	3	412	6	400	5	306	2	387	4	230	1
5	204	5	199	4	211	6	170	2	196	3	132	1
6	287	3	310	5	304	4	243	2	312	6	198	1
7	221	5	215	4	213	3	158	2	232	6	135	1
8	216	5	223	6	207	3	155	2	209	4	124	1
9	195	4	208	6	186	3	144	2	200	5	129	1
10	231	6	224	4	227	5	172	2	218	3	125	1
Suma de rangos												
Media	231.6		241.9		232.3		181.1		233.7		145.8	

Fuente: W. S. Aronow, "Effect of Passive Smoking on Angina Pectoris," *N. Engl. J. Med.* 299:21–24, 1978, tabla 1.

ye a 10 personas, se esperaría que la suma de los rangos se aproximara a $10(3.5) = 35$ si los diversos tratamientos carecieran de efecto sobre el tiempo que puede realizar ejercicio una persona. Las sumas de los rangos en la parte inferior del cuadro difieren de esta cifra.

Con el fin de convertir esta impresión en una sola cifra, se calcula:

$$\chi_r^2 = \frac{12}{10(6)(6+1)} (44^2 + 53^2 + 39^2 + 20^2 + 44^2 + 10^2) - 3(10)(6+1) = 38.629$$

Este valor es mayor de 20.515, es decir, la cifra crítica que define al 0.1% de los valores más grandes de la distribución de χ^2 con $\nu = k - 1 = 6 - 1 = 5$ grados de libertad (según el cuadro 5-7); en consecuencia, puede inferirse que existen diferencias en cuanto a la cantidad de ejercicio que una persona con arteriopatía coronaria puede efectuar en este experimento ($P < 0.001$).

Para establecer si esta diferencia es atribuible al tabaquismo secundario, se realizan las comparaciones emparejadas de los datos contenidos en el cuadro 10-16 por medio de la prueba de Student-Newman-Keuls. Para hacerlo, en primer lugar se arreglan los grupos de la suma de los rangos en rango descendente y luego se calcula q con la fórmula anterior. Por ejemplo, para la comparación del ambiente testigo basada en aire limpio (C, C) con el ambiente no ventilado y con humo (U, S) (que es la diferencia mayor) existen $p = 6$ tratamientos incluidos, de manera que:

$$q = \frac{R_{C,C} - R_{U,S}}{\sqrt{\frac{pn(p+1)}{12}}} = \frac{53 - 10}{\sqrt{\frac{6(10)(6+1)}{12}}} = 7.268$$

7.268 es mayor de 4.030, que es el valor crítico de q para $\alpha_T = 0.05$ con $p = 6$ y grados de libertad infinitos (según el cuadro 4-3); por lo tanto, es posible concluir que las personas pueden hacer mucho menos ejercicio en un ambiente con humo y sin ventilación que en una habitación con aire limpio y sin humo. Las comparaciones emparejadas figuran en el cuadro 10-17. Estas comparaciones definen con claridad a tres subgrupos: los casos en los que el ambiente no contiene humo (que son tres testigos y tres placebos con aire limpio) forman el subgrupo con la ma-

Cuadro 10-17 Comparaciones múltiples emparejadas de los datos sobre tabaquismo pasivo y tolerancia al esfuerzo del cuadro 10-16

Comparación*	$R_A - R_B$	p	D	q	q_{crit}	$P < .05?$
C,P vs. U,S	53 - 10 = 43	6	5.916	7.268	4.030	Sí
C,P vs. W,S	53 - 20 = 33	5	5.000	6.600	3.858	Sí
C,P vs. W,C	53 - 39 = 14	4	4.082	3.430	3.633	No
C,P vs. U,C	53 - 44 = 9	3	3.162			No comprobar
C,P vs. C,C	53 - 44 = 9	2	2.236			No comprobar
C,C vs. U,S	44 - 10 = 34	5	5.000	6.800	3.828	Sí
C,C vs. W,S	44 - 20 = 24	4	4.082	5.879	3.633	Sí
C,C vs. W,C	44 - 39 = 5	3	3.162	1.581	3.314	No
C,C vs. U,C	44 - 44 = 0	2	2.236			No comprobar
U,C vs. U,S	44 - 10 = 34	4	4.082	8.329	3.633	Sí
U,C vs. W,S	44 - 20 = 24	3	3.162	7.590	3.314	Sí
U,C vs. W,C	44 - 39 = 5	2	2.236	2.236	2.772	No
W,C vs. U,S	39 - 10 = 29	3	3.162	9.171	3.314	Sí
W,C vs. W,S	39 - 20 = 19	2	2.236	8.497	2.772	Sí
W,S vs. U,S	20 - 10 = 10	2	2.236	4.472	2.772	Sí

*Abreviaturas: Primera letra: C = aire limpio, W = habitación ventilada, U = habitación mal ventilada. Segunda letra: C = testigo, P = placebo, S = humo.
 $D = \sqrt{pn(p + 1)/12}$.

yor capacidad para hacer ejercicio; el segundo grupo consta de una habitación bien ventilada con humo; y el tercer subgrupo incluye una habitación con humo y sin ventilación. Por consiguiente, se infiere que el tabaquismo secundario reduce en grado considerable la capacidad de las personas con problemas cardíacos para realizar ejercicio y el efecto es directamente proporcional a la cantidad de humo ($P < 0.05$).

RESUMEN

Los métodos descritos en este capítulo permiten comprobar hipótesis similares a las que se comprobaron con el análisis de la varianza y las pruebas de la t , pero no exigen presuponer que la población de base tiene una distribución normal. Se evita esta suposición al sustituir las observaciones por sus rangos antes de calcular la prueba (T , W , H , o χ_r^2). Al tratar con rangos, se conserva la mayor parte de la información sobre los tamaños relativos (y los signos) de las observaciones. Más importante aún, al tratar con rangos no se usa la información sobre la población o las poblaciones a partir de las cuales se obtuvieron las muestras para

calcular la distribución de los posibles valores de la prueba estadística. En su lugar se considera la población de todos los patrones posibles de rangos (a menudo basta enumerar las posibilidades) para calcular el valor de P para estas observaciones.

Es importante advertir que las técnicas empleadas en este capítulo para calcular el valor de P a partir de rangos de observaciones son en esencia las mismas que los métodos utilizados en otros capítulos de este libro.

- *Se presupone que el tratamiento careció de efecto, así que cualquier diferencia observada en las muestras se debe al efecto de la obtención aleatoria de muestras.*
- *Debe definirse una prueba estadística que resuma las diferencias observadas entre los grupos terapéuticos.*
- *Se calculan los valores posibles de esta prueba estadística cuando la presuposición de que el tratamiento no tuvo efecto es verdadera. Estos valores definen la distribución de la prueba que se esperaría encontrar si la hipótesis del efecto ausente fuera verdadera.*
- *Hay que computar el valor de la prueba estadística según las observaciones de este experimento.*
- *Se compara este valor con la distribución de los valores posibles; en caso de ser “grande”, es poco probable que las observaciones provinieran de las mismas poblaciones (esto es, que el tratamiento careció de efecto), de manera que se concluye que el tratamiento tuvo un efecto.*

La técnica específica utilizada para analizar los resultados de determinado experimento depende del diseño del experimento y la naturaleza de los resultados. Cuando los datos se miden en una escala ordinal, no es posible o no se desea presuponer que la población de base tiene una distribución normal, las técnicas descritas en este capítulo son las más convenientes.

PROBLEMAS

10-1 Una persona que decide ingresar al sistema de salud como paciente tiene muy poco control sobre los servicios médicos que adquiere (análisis de laboratorio, rayos X, fármacos). Estas decisiones las toma el médico y alguna otra persona del servicio de salud, que por lo general desconoce la cantidad que gasta el paciente. Con el fin de que los médicos estén más conscientes de las consecuencias económicas que tienen sus decisiones sobre el uso de los recursos médicos para el diagnóstico y el tratamiento, existe en la actualidad una tendencia cada vez mayor a vigilar las decisio-

nes de cada médico en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los enfermos. ¿Esta vigilancia repercute en la práctica? Para responder a esta interrogante, Steven Schroeder *et al.* (“Use of Laboratory Tests and Pharmaceuticals: Variation among Physicians and Effect of Cost Audit on Subsequent Use,” *JAMA*, **225**:969–973, 1973, copyright 1970–1973, American Medical Association) midieron el monto que gasta una muestra de médicos que ejerce en la clínica ambulatoria de la *George Washington University* en análisis de laboratorio (incluidos los rayos X) y medicamentos para sujetos similares durante tres meses. Estos médicos eran asalariados o voluntarios. Ninguno de ellos recibió compensación directa por las pruebas o fármacos prescritos. Para ser incluido, el paciente debía atenderse en la clínica cuando menos durante seis meses y padecer al menos uno de los 15 diagnósticos más comunes entre los enfermos atendidos en esa clínica. Además, se excluyó a las personas que recibían un tratamiento que requería análisis de laboratorio como parte de la atención integral, por ejemplo anticoagulantes. Seleccionaron a 10 o 15 individuos al azar de los pacientes de cada médico y sumaron el dinero gastado a lo largo de tres meses; a continuación calcularon el costo promedio anual de los análisis de laboratorio y los medicamentos por cada médico. Más adelante asignaron a cada médico un número (desconocido por los demás participantes) y ofrecieron los resultados de la investigación a los médicos. De esta manera, los médicos podían comparar sus costos con los de los demás, pero no podían identificar los costos específicos de otros médicos. Por último, sin que los médicos lo supieran, Schroeder *et al.*, repitieron la investigación con los mismos pacientes. A continuación se muestran sus hallazgos:

Médico	Gasto promedio anual en laboratorio por paciente		Gasto promedio anual en medicamentos por paciente	
	Antes de la investigación	Después de la investigación	Antes de la investigación	Después de la investigación
1	\$20	\$20	\$32	\$42
2	17	26	41	90
3	14	1	51	71
4	42	24	29	47
5	50	1	76	56
6	62	47	47	43
7	8	15	60	137
8	49	7	58	63
9	81	65	40	28
10	54	9	64	60
11	48	21	73	87
12	55	36	66	69
13	56	30	73	50

¿Repercute el hecho de conocer la investigación acerca de la cantidad de dinero que gastan los médicos en análisis de laboratorio antes y después del estudio?, ¿repercute en el caso de los medicamentos antes de la investigación?, ¿existe alguna relación entre los gastos por análisis de laboratorio y medicamentos?, ¿cuáles son algunas explicaciones posibles de los resultados? (Datos brutos proporcionados por Steven Schroeder.)

Grado	Definición
0	Sin adherencias
1	Una banda entre dos órganos o entre un órgano y el peritoneo
2	Dos bandas entre varios órganos o entre un órgano y el peritoneo
3	Varias bandas entre varios órganos o una masa formada por los intestinos no adherida al peritoneo
4	Órganos adheridos al peritoneo o adherencias extensas

10-2 Pese a los avances de la técnica, las adherencias (conexiones anormales entre los tejidos dentro del organismo que se forman durante la cicatrización después de una intervención quirúrgica) son aún un problema de la cirugía abdominal, por ejemplo al operar el útero. Para investigar si es posible reducir las adherencias después de la resección uterina con aplicación de una membrana sobre el área de la incisión en el útero, Nurullah Bülbüller *et al.* (“Effect of a Bioresorbable Membrane on Postoperative Adhesions and Wound Healing,” *J. Reprod. Med.* **48**:547-550, 2003) practicaron varias operaciones de útero en dos grupos de ratas, un grupo testigo que se operó de manera convencional y un grupo de prueba en el que se aplicó una membrana sobre el útero. Esta membrana bioabsorbible evita que el tejido del útero establezca conexiones con otros órganos internos del peritoneo (revestimiento interior del abdomen) que luego absorbe de modo gradual el

Testigo	Membrana bioabsorbible
3	1
4	1
4	2
4	0
2	0
1	0
3	2
2	0
1	1
0	3

tejido circundante tras la cicatrización. Permitieron que las ratas cicatrizaran y luego las sacrificaron para cuantificar la cantidad de adherencias, según la escala que se muestra en la parte superior de la página 408. Las calificaciones de ambos grupos de ratas se muestran en la parte inferior de la página 408. ¿Modifica la membrana el grado de adherencias?

10-3 El uso inapropiado y la prescripción excesiva de antibióticos constituyen un problema conocido en medicina. Para comprobar si es posible mejorar la aplicación de los antibióticos en los ancianos hospitalizados, Monika Lutters *et al.*, vigilaron el número de pacientes que recibía antibióticos en una unidad geriátrica de 304 camas antes de realizar cualquier investigación, después de informar a los médicos que atendían a los pacientes de la unidad y luego de repartirles tarjetas con los principios terapéuticos específicos para administrar antibióticos en el tratamiento de las infecciones más comunes (vías urinarias y respiratorias) de estas personas, en combinación con pláticas semanales sobre el empleo apropiado de los antibióticos, y por último continuaron con las tarjetas pero suspendieron las pláticas. El número de pacientes en la unidad que recibió antibióticos se anotaba de forma diaria durante los 12 días que duró cada circunstancia experimental.

Número de pacientes que recibió antibióticos
(de 304 en la unidad geriátrica)

Basal	Información	Tarjetas y pláticas semanales	Sólo tarjetas
55	51	50	45
54	53	51	59
57	67	52	58
54	55	50	45
59	51	53	49
57	50	52	55
67	52	64	46
80	56	52	52
55	84	53	50
55	54	51	53
56	54	52	45
65	67	45	56

¿Repercutieron de alguna manera las acciones educativas sobre el número de pacientes que recibió antibióticos? En caso afirmativo, ¿de qué manera?

10-4 Resuelva de nueva cuenta los problemas 9-5 y 9-6 mediante métodos basados en rangos.

10-5 En el capítulo 3 se describió un estudio en el que se examinó si los hijos de padres con diabetes tipo II tenían una glucemia anormal en comparación con hijos de padres sin ese antecedente. Gerald Berenson *et al.* (“Abnormal Characteristics in Young Offspring of Parents with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.” *Am. J. Epidemiol.*, **144**:962-967, 1996) también recolectaron datos sobre la concentración de colesterol en estos mismos individuos. A continuación se muestran los resultados de 30 sujetos:

Descendientes de padres diabéticos					Descendientes de padres no diabéticos				
181	183	170	173	174	168	165	163	175	176
179	172	175	178	176	166	163	174	175	173
158	179	180	172	177	179	180	176	167	176

¿Concuerdan estos datos con la hipótesis sobre la diferencia de la concentración de colesterol en los hijos?

10-6 Las personas adictas al juego son a menudo también toxicómanas; quizá estas conductas están ligadas a un rasgo específico de la personalidad, como la impulsividad. Nancy Petry (“Gambling Problems in Substance Abusers are Associated with Increased Sexual Risk Behaviors,” *Addiction*, **95**:1089-1100, 2000) investigó si los sujetos adictos al juego también tienen mayor riesgo de contraer VIH, ya que la impulsividad puede orillarlos a tener una conducta sexual más arriesgada. Realizaron una encuesta conocida como Escala de la conducta con riesgo de VIH (*HIV Risk Behavior Scale*, HRBS) para evaluar el riesgo de la conducta sexual en dos grupos de toxicómanos, unos con adicción al juego y otros sin ese problema. La HRBS es un cuestionario de 11 preguntas sobre el consumo de drogas y la conducta sexual en la cual las respuestas se codifican en una escala de seis puntos, de cero a cinco, en la que los valores más altos representan una conducta más arriesgada. A continuación figuran los resultados de la calificación HRBS. ¿Qué indican estos datos?

Calificación sexual compuesta según la HRBS

Toxicómanos sin adicción al juego	Toxicómanos con adicción al juego
12	14
10	15
11	15
10	16
13	17
10	15
14	15
11	14
9	13
9	13
9	14
12	13
13	12
11	

10-7 En varios estudios se ha demostrado que las mujeres se encuentran menos satisfechas con sus cuerpos que los varones y que la causa principal de esta insatisfacción es el peso corporal. No sólo las mujeres y niñas con un trastorno de la alimentación tienen una imagen corporal negativa. Salvatore Cullari *et al.* (“Body-image Perceptions across Sex and Age Groups,” *Percept. Mot. Skills.*, **87**:839-847, 1988) investigaron si estas diferencias de la imagen corporal entre los sexos también existen en los niños y niñas de escuela primaria. Cullari *et al.*, efectuaron una encuesta sobre trastornos de la alimentación en un grupo de 98 estudiantes. La encuesta comprende una escala sobre insatisfacción del peso con preguntas como “¿quieres bajar de peso?” o “¿has tenido miedo de comer por temor a subir de peso?” Cuanto más alta sea la calificación, más insatisfacción hay con el peso. A continuación se muestran los resultados:

Calificación de la insatisfacción del peso

Niños de 5o. grado		Niñas de 5o. grado		Niños de 8o. grado		Niñas de 8o. grado	
1.0	1.2	1.5	2.4	1.2	1.1	2.9	2.8
0.8	1.0	2.3	0.8	0.9	1.3	2.7	3.1
0.9	0.7	0.1	0.3	1.5	1.4	2.6	2.2
1.1	0.6	2.1	0.9	0.5	0.8	2.5	
		1.8	1.5	0.7	1.6		
		1.1					

¿Existen diferencias en cuanto a la insatisfacción con el peso entre estos grupos? De ser así, ¿en qué grupos?

10-8 En su afán por obtener fama, el autor de un libro sobre bioestadística inventó un método moderno para probar si algún tratamiento cambia alguna respuesta individual. Cada sujeto del experimento se observa antes y después de la terapia y se anotan los cambios que se producen en la variable de interés. Cuando este cambio es positivo, se asigna un valor de +1 al sujeto; cuando es negativo se le asigna un valor de cero (lo que supone que no existen casos que permanezcan sin cambios). Esta prueba estadística, *G*, que pronto será famosa, se calcula al sumar los valores de cada sujeto. Por ejemplo:

Sujeto	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Cambio	Contribución
1	100	110	+10	+1
2	95	96	+ 1	+1
3	120	100	-20	0
4	111	123	+12	+1

En este caso, $G = 1 + 1 + 0 + 1 = 3$. ¿Es *G* una prueba estadística legítima? Explique de forma sinóptica. De ser así, ¿cuál es la distribución de las muestras para *G* cuando $n = 4$?, ¿ $n = 6$?, ¿puede utilizar la prueba de la *G* para concluir que un tratamiento ha tenido un efecto en los datos anteriores con una $P < 0.05$?, ¿qué tanta confianza puede depositar en esta conclusión? Elabore una tabla de los valores críticos de *G* cuando $n = 4$ y $n = 6$.

Cómo analizar los datos de supervivencia

Los métodos descritos hasta ahora exigen observaciones “completas”, en el sentido de que se conoce el resultado del tratamiento o la acción bajo estudio. Por ejemplo, en el capítulo 5 se describió un protocolo en el que se comparó la velocidad de formación de coágulos sanguíneos (trombos) en los individuos que reciben ácido acetilsalicílico y los que consumen placebo (cuadro 5-1). Para contrastar a estos dos grupos de sujetos se registró el patrón esperado de formación de trombos en cada grupo bajo la hipótesis nula según la cual no existe diferencia en la velocidad de formación de trombos en ambos grupos terapéuticos y luego se utilizó la estadística de la χ^2 para examinar la relación entre el patrón observado de los datos y el patrón esperado siempre que la hipótesis nula del efecto terapéutico ausente fuera verdadera. El valor resultante de χ^2 fue “grande”, de manera que se rechazó la hipótesis nula del efecto terapéutico ausente y se concluyó que la ácido acetilsalicílico reducía el riesgo de producir trombos. En ese estudio se conocía el resultado en *todos* los sujetos del estudio. En realidad, en los métodos descritos hasta el momento se conoce la variable bajo estudio en todos los individuos del estudio. Sin embargo, existen algunas situaciones en las cuales se ig-

nora el desenlace final para todos los miembros del estudio puesto que el protocolo termina antes de observar el desenlace en el grupo completo o se desconoce el desenlace de algunos individuos.* A continuación se discuten algunas técnicas para analizar estos datos.

La investigación más común en la cual se desconocen los resultados es el estudio clínico o de supervivencia; en este protocolo el individuo ingresa al estudio y se lo vigila hasta que sobreviene cierto suceso, casi siempre la muerte o la aparición de una enfermedad. Dichas investigaciones no se prolongan de modo indefinido, de tal modo que es posible concluir las antes de que aparezca el episodio de interés en todos los sujetos. En este caso, la información sobre el resultado de las personas es incompleta. También es frecuente perder el rastro de los pacientes incluidos en los estudios clínicos. Por consiguiente, es posible saber que el enfermo carecía del problema hasta la última vez que se tuvo contacto con él, pero se ignora qué sucedió después. En ambos casos se conoce que los individuos del estudio permanecieron sin el problema durante cierto tiempo, pero se desconoce qué lapso real transcurrió hasta la aparición del suceso. A estas personas se las *excluye del seguimiento* y la información se conoce como *datos excluidos*. Éstos son más frecuentes en los estudios clínicos o de supervivencia.

EXCLUSIONES EN PLUTÓN

La industria del tabaco, cada vez más desarraigada de la Tierra por los protectores de la salud pública, invade a Plutón y fomenta el tabaquismo. En ese planeta hace frío, de modo que los habitantes pasan la mayor parte del tiempo en lugares cerrados y empiezan a perecer por los efectos del tabaquismo secundario. No sería ético exponer de forma deliberada a los habitantes de Plutón al tabaquismo secundario, así que tan sólo se observa el tiempo que tardan los habitantes en morir después de frecuentar bares contaminados con humo de cigarrillos.

La figura 11-1A muestra las observaciones para 10 habitantes de Plutón no fumadores seleccionados al azar y observados durante un es-

*Otra razón por la que no se dispone de todos los datos es el caso de los *datos excluidos*, cuando las muestras se pierden por problemas o errores del experimento. Estos datos excluidos se analizan con las mismas técnicas estadísticas que los datos completos y se realizan los ajustes correspondientes en los cálculos para explicar los datos excluidos. Para mayores detalles sobre el análisis de los estudios con datos excluidos, véase S. Glantz y B. Slinker, *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance* (2a. ed.), McGraw-Hill, New York, 2001.

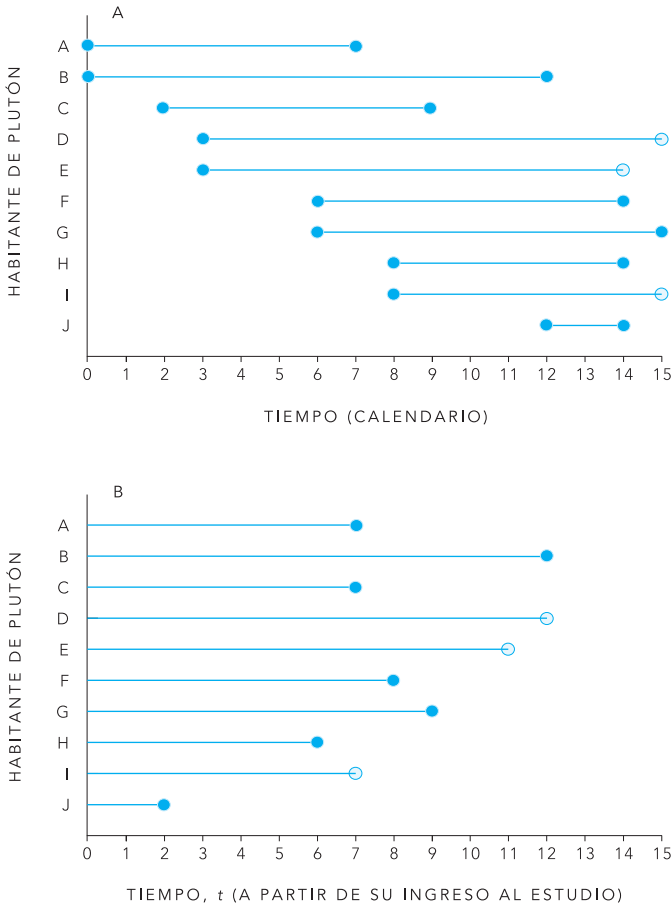


Figura 11-1 A, esta gráfica muestra las observaciones del estudio sobre el efecto que tiene permanecer en un bar contaminado entre los habitantes de Plutón. El eje horizontal representa el tiempo del calendario, en el cual los sujetos se integran al estudio en diversos momentos, cuando el humo del tabaco invade los bares. Los puntos negros indican los tiempos conocidos. Los puntos blancos se refieren al tiempo en el que se excluyen las observaciones. Siete de los habitantes mueren durante el estudio (A, B, F, G, H y J), así que se conoce el tiempo durante el cual se expusieron al tabaquismo secundario cuando murieron. Dos de los habitantes se encontraban vivos cuando el estudio concluyó en el momento 15 (D e I) y otro (E) se excluyó del seguimiento durante el estudio, de modo que se sabe que vivieron cuando menos el tiempo que se observaron, aunque se ignora el momento preciso de su muerte. **B**, esta gráfica muestra los mismos datos del panel **A**, pero el eje horizontal es el tiempo que se mantuvo cada sujeto en observación después de su ingreso al estudio, en lugar del tiempo del calendario.

tudio que se prolongó durante 15 unidades de tiempo de ese planeta. Los sujetos se integraron al estudio cuando empezaron a frecuentar bares contaminados con humo de cigarrillos y se los vigiló hasta su deceso o el término del estudio. Tal y como ocurre con muchos estudios de supervivencia, los sujetos se reclutaron en diversos momentos a lo largo del protocolo. De los 10 individuos, siete murieron durante el periodo del estudio (A, B, C, F, G, H y J). Por lo tanto, se conoce el tiempo exacto que vivieron después del primer contacto con el tabaquismo secundario en los bares. Estas observaciones *no se excluyen*. Por el contrario, dos de los habitantes todavía se encontraban vivos al final del estudio (D e I); se sabe que vivieron cuando menos hasta el final del estudio, pero no se conoce el tiempo que vivieron después de tener contacto con el humo del cigarrillo. Además, el habitante E se vaporizó en un accidente durante sus vacaciones antes de concluir el estudio, de manera que se excluyó del seguimiento. Sin embargo, sí se sabe que estos individuos vivieron *cundo menos el tiempo* que se los mantuvo bajo observación. Tales observaciones se *excluyen*.*

La figura 11-1B muestra los datos en otro formato, en el cual el eje horizontal corresponde al tiempo que cada individuo se mantiene bajo observación después de su primer contacto con el humo del cigarrillo, en oposición al tiempo del calendario. Los habitantes de Plutón que murieron al final del estudio están señalados por medio de un punto negro al final de la línea; los que aún estaban vivos al final del periodo de observación se representan por medio de un círculo blanco. De esta manera se sabe que el habitante A vivió exactamente siete unidades de tiempo después de empezar a frecuentar bares contaminados con humo de cigarrillo (observación no excluida), mientras que el habitante J vivió *cundo menos* dos unidades de tiempo después de comenzar a visitar estos bares (observación excluida).

*Con mayor precisión, estas observaciones se *eliminan del lado derecho* puesto que se conoce el momento en que los sujetos entraron al estudio, pero no cuándo murieron (o experimentaron el episodio bajo estudio). También es posible tener datos *eliminados del lado izquierdo*, cuando el tiempo real de supervivencia es menor que el observado, como sucede cuando los pacientes se estudian después de una operación y se desconocen las fechas precisas en las que algunos enfermos se operaron antes de comenzar el estudio. Asimismo, existen otros tipos de eliminación que ocurren cuando los estudios están diseñados para observar a los sujetos hasta que muere determinada fracción (p. ej., la mitad). La atención se centrará en los datos eliminados del lado derecho; para mayores detalles sobre otros tipos de eliminación, véase D. Collett, *Modelling Survival Data in Medical Research*, Chapman and Hall, London, 1994, chapter 1, "Survival Analysis," o E. T. Lee, *Statistical Methods for Survival Data Analysis* Wiley, 2a. ed., New York, 1992, cap. 1, "Introduction."

Este estudio posee las características necesarias de un estudio clínico de seguimiento.

- *Comprende un punto de inicio bien definido para cada sujeto (que corresponde en este ejemplo a la fecha en que comenzó el tabaquismo en el trabajo o la fecha en que se establece un diagnóstico o se realiza una acción médica en un estudio clínico).*
- *Incluye un criterio de valoración bien definido (en este ejemplo es la muerte o en muchos estudios clínicos una recaída) o el final del periodo del estudio.*
- *Los sujetos del estudio se seleccionan de manera aleatoria a partir de una población más grande de interés.*

Si todas las personas se estudiaran durante el mismo tiempo o hasta que alcanzaran un criterio de valoración común (como la muerte), se podrían utilizar los métodos descritos en los capítulos 5 o 10 para analizar los resultados. Infortunadamente, en los estudios clínicos estas situaciones no suelen existir. El hecho de que el periodo de estudio termine a menudo antes de que todos los sujetos alcancen el criterio de valoración impide conocer el tiempo real que tardan todos los individuos en alcanzar el criterio de valoración común. Además, puesto que las personas se reclutan a lo largo del estudio, el tiempo de seguimiento es variable. Estos dos hechos exigen el diseño de un método nuevo para analizar los resultados. El primer paso consiste en clasificar el patrón con el que ocurren los criterios de valoración (como la muerte). Este patrón se mide por medio de una *curva de supervivencia*. A continuación se examina la forma de clasificar las curvas de supervivencia y se prueban las hipótesis sobre ellas.

CÁLCULO DE LA CURVA DE SUPERVIVENCIA

Al describir las curvas de supervivencia, muchas veces se considera la muerte como el criterio de valoración (de ahí el nombre de curvas de *supervivencia*), pero se puede utilizar cualquier criterio de valoración bien definido. Otros criterios de valoración comunes son las recaídas de una enfermedad, la necesidad de aplicar tratamiento adicional y la falla de un componente mecánico de una máquina. Las curvas de supervivencia también se emplean para estudiar el tiempo transcurrido hasta que sobreviene un suceso atractivo, como el embarazo en las parejas con problemas de fecundidad. Sin embargo, casi siempre se toma la muerte como criterio de valoración, sin dejar de considerar la posibilidad de utilizar también otros criterios de valoración.

El parámetro de la población que se estudia es la *función de supervivencia*, que corresponde a la fracción de individuos que se encuentran vivos en el momento cero y que sobreviven en cualquier momento. De manera específica:

La función de supervivencia, $S(t)$, es la probabilidad de que un individuo de la población sobreviva después del tiempo t .

En términos matemáticos, la función de supervivencia es:

$$S(t) = \frac{\text{Número de individuos que sobreviven más que el tiempo } t}{\text{Número total de individuos de la población}}$$

La figura 11-2 muestra la función hipotética de supervivencia para una población. Nótese que comienza a nivel de uno (o 100% vivos) en el momento $t = 0$ y cae hasta 0% con el tiempo, conforme los miembros de la población perecen. El momento en el que la mitad de la población se encuentra viva y la mitad muerta se denomina *mediana de supervivencia*.

La finalidad es calcular la función de supervivencia a partir de una sola muestra. Obsérvese que sólo es posible calcular la curva global de supervivencia si el estudio dura lo suficiente para que todos los miembros de la muestra mueran. Cuando es posible vigilar a la muestra hasta que todos los miembros mueren es fácil computar la curva de supervivencia: basta calcular la fracción de los pacientes que sobreviven cada

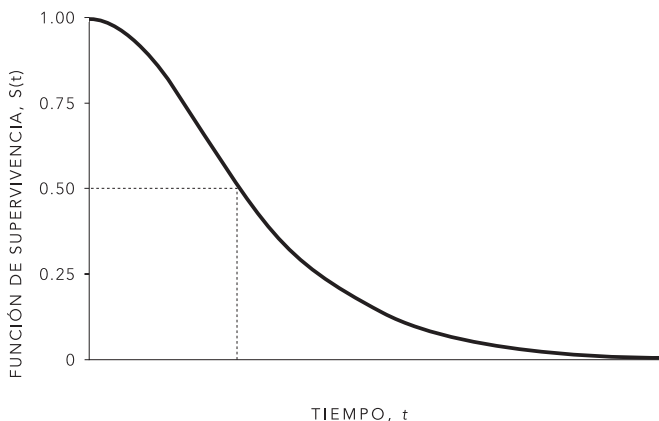


Figura 11-2 Las curvas de supervivencia de la población comienzan en uno (100%) del momento cero, cuando todos los individuos del estudio se encuentran vivos y descienden hasta cero a medida que los sujetos mueren. El momento en el que 50% de la población ha muerto se conoce como *mediana de la supervivencia*.

vez que alguien muere. En este caso, la función de supervivencia computada a partir de los resultados es:

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{Número de individuos que sobreviven más que el tiempo } t}{\text{Número total de individuos de la muestra}}$$

donde $\hat{S}(t)$ es el cálculo de la función de supervivencia de la población que se obtiene a partir de las observaciones de la muestra.

Es algo desafortunado, como en el caso de Plutón, que no se conozca con frecuencia el tiempo que sobrevive cada individuo de la muestra; en consecuencia, no se puede utilizar este método. De forma específica, se requiere una técnica para calcular la curva de la supervivencia a partir de datos reales, en presencia de exclusión, cuando no se conoce el momento preciso en que mueren todos los individuos de la muestra. Para computar la función de supervivencia a partir de los datos excluidos debe calcularse la probabilidad de supervivencia cada vez que se produce una muerte, con base en el número de individuos que *se sabe* que sobreviven inmediatamente antes de esa muerte.

El primer paso para calcular la función de supervivencia consiste en enumerar las observaciones en el mismo orden que el momento de la muerte o la última observación disponible. El cuadro 11-1 muestra estos resultados para los datos de la figura 11-1, en el orden en que se produjo la muerte. Las observaciones no eliminadas (en las que se conoce el momento real de la muerte) se enumeran antes que las observaciones exclu-

Cuadro 11-1 Patrón de las muertes a lo largo del tiempo de los habitantes de Plutón después de frecuentar bares contaminados con humo de cigarrillo

Habitante	Supervivencia, t_i	Número de vivos al comienzo del intervalo, n_i	Número de muertos al final del intervalo, d_i
J	2	10	1
H	6	9	1
A y C	7	8	2
I	7+	—	—
F	8	5	1
G	9	4	1
E	11+	—	—
B	12	2	1
D	12+	—	—

das. Estas últimas están representadas por medio de una “+”; tal signo indica que la muerte es un momento desconocido después de la última vez que se observó al sujeto. Por ejemplo, la primera muerte ocurrió (sujeto J) en el segundo momento y la segunda muerte (sujeto H) en el sexto. Dos personas (A y C) sucumbieron en el séptimo momento y otro (sujeto I) *después* de él. Por lo tanto, se sabe que el individuo I vivió durante más tiempo que los sujetos J, H, A y C, *pero se ignora cuánto más*.

El segundo paso consiste en calcular la probabilidad de muerte en determinado periodo, con base en el número de sujetos que sobreviven al principio del periodo. De esta manera, justo antes de que el primer sujeto (J) muera en el segundo momento, 10 individuos se encuentran vivos. Puesto que uno muere en el segundo momento, quedan $10 - 1 = 9$ supervivientes. Por consiguiente, el mejor cálculo de la probabilidad de supervivencia *después* del segundo momento *si se encuentran vivos antes del segundo momento* es:

Fracción de sujetos vivos justo antes del segundo momento
que sobreviven después del segundo momento:

$$= \frac{n_2 - d_2}{n_2} = \frac{10 - 1}{10} = \frac{9}{10} = 0.900$$

donde n_2 corresponde al número de individuos que se encuentran vivos *justo antes* del segundo momento y d_2 es el número de muertes *en* el segundo momento. Al principio del intervalo que termina en el segundo momento, 100% de los sujetos está vivo, así que el cálculo de la supervivencia acumulada en el segundo momento, $\hat{S}(2)$, es de $1.000 \times 0.900 = 0.900$.

A continuación hay que desplazarse hasta el momento de la siguiente muerte, que se produce en el sexto momento. Un individuo perece en el sexto momento y quedan nueve sujetos vivos inmediatamente antes del sexto momento. Para calcular la probabilidad de sobrevivir después del sexto momento si se encontraban vivos justo antes:

Fracción de sujetos vivos justo antes del sexto momento
que sobreviven después del sexto momento:

$$= \frac{n_6 - d_6}{n_6} = \frac{9 - 1}{9} = \frac{8}{9} = 0.889$$

Al principio del intervalo que termina en el sexto momento, 90% de los individuos se encontraba vivo, así que el cómputo de la supervivencia acumulada en el sexto momento, $\hat{S}(6)$, es de $0.900 \times 0.889 = 0.800$. (En el cuadro 11-2 se resumen estos cálculos.)

Cuadro 11-2 Cálculo de la curva de supervivencia de los habitantes de Plutón que frecuentan bares contaminados con humo de cigarrillo

Habitante	Super- vivencia, t_i	Número de vivos al comienzo del intervalo, n_i	Número de muertos al final del intervalo, d_i	Fracción del intervalo de supervivencia, $(n_i - d_i)/n_i$	Super- vivencia acumulada, $\hat{S}(t)$
J	2	10	1	0.900	0.900
H	6	9	1	0.889	0.800
A y C	7	8	2	0.750	0.600
I	7+				
F	8	5	1	0.800	0.480
G	9	4	1	0.750	0.360
E	11+				
B	12	2	1	0.500	0.180
D	12+				

Asimismo, justo antes del séptimo tiempo quedan ocho habitantes vivos y dos más mueren en el séptimo momento. Por lo tanto:

Fracción de habitantes vivos justo antes del séptimo momento
que sobreviven después del séptimo momento:

$$= \frac{n_7 - d_7}{n_7} = \frac{8 - 2}{8} = \frac{6}{8} = 0.750$$

Al principio del intervalo que termina durante el séptimo momento, 80% de los habitantes de Plutón está vivo, así que la manera de calcular el índice acumulado de supervivencia en el séptimo momento, $\hat{S}(7)$, es $0.800 \times 0.750 = 0.600$.

Hasta este punto, quizá los cálculos parecen excesivamente complejos. Después de todo, en el séptimo momento quedan seis supervivientes de los 10 individuos originales del estudio, así que ¿por qué no tan sólo calcular la supervivencia en forma de $6/10 = 0.600$? La respuesta a esta pregunta se aclara después del séptimo momento, cuando se enfrenta la primera observación excluida. Gracias a la exclusión, se sabe que el habitante I murió en algún momento *después* del séptimo momento, pero se ignora con exactitud cuándo.

La siguiente muerte conocida se produce en el octavo momento, cuando el habitante F muere. Puesto que se elimina al habitante I, que se vio por última vez en el séptimo momento, no se conoce si este indivi-

duo se encuentra vivo o muerto en el octavo momento. Por consiguiente, debe excluirse al habitante I cuando se calcula la función de supervivencia. Justo antes del octavo momento *se sabe* que hay cinco habitantes vivos y uno más muere en ese momento; por lo tanto, con base en el procedimiento ya descrito:

Fracción de habitantes vivos justo antes del octavo momento que sobreviven después de ese momento:

$$= \frac{n_8 + d_8}{n_8} = \frac{5 - 1}{5} = \frac{4}{5} = 0.800$$

Al principio del intervalo que termina en el octavo momento, 60% de los habitantes se encuentra vivo, así que la supervivencia acumulada en el octavo momento, $\hat{S}(8)$, es $0.600 \times 0.800 = 0.480$. La exclusión implica que es imposible computar la supervivencia a partir de todos los habitantes que conformaron de modo inicial el protocolo.

El cuadro 11-2 recoge los cálculos restantes para trazar la curva de supervivencia. Esta técnica se conoce como *cómputo del producto-límite de Kaplan-Meier* para la curva de supervivencia. La fórmula general para este cálculo de la supervivencia es:

$$\hat{S}(t_j) = \Pi \left(\frac{n_i - d_i}{n_i} \right)$$

donde n_i corresponde a los individuos que se encuentran vivos justo antes del momento t_i y ocurrieron d_i muertes en el momento t_i . El símbolo Π se refiere al producto* que se obtiene en todo momento, t_i , en el que sobreviven muertes y comprende al tiempo t_j . (Nótese que la curva de supervivencia *no* se traza cuando se producen observaciones excluidas porque en ese momento no tienen lugar muertes conocidas.) Por ejemplo:

$$\hat{S}(7) = \left(\frac{10 - 1}{10} \right) \left(\frac{9 - 1}{9} \right) \left(\frac{8 - 2}{8} \right) = 0.600$$

La figura 11-3 muestra una gráfica de los resultados. Por convención, la función de la supervivencia se calcula como una serie de cambios ordenados que suceden en el momento de las muertes conocidas. Esta curva termina cuando se produce la última observación, tanto si se elimina como si no. Adviértase que la curva, del mismo modo que todas las curvas

*El símbolo Π para la multiplicación se emplea de la misma forma que el símbolo Σ para la suma.

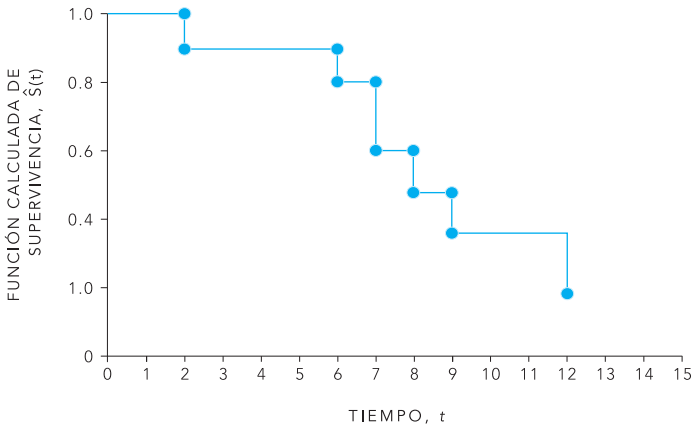


Figura 11-3 Curva de supervivencia de los habitantes de Plutón que frecuentan bares contaminados, según los datos del cuadro 11-1 y la gráfica del cuadro 11-2. Nótese que la curva es una serie de líneas horizontales con caídas en la supervivencia en los momentos que se producen las muertes conocidas. La curva termina a las 12 unidades de tiempo puesto que ésta es la supervivencia de la última observación conocida.

de supervivencia, comienza en 1.0 y desciende hasta cero a medida que los individuos mueren. Puesto que algunos sujetos todavía se hallan vivos al final del periodo del estudio, los datos se excluyen y la curva calculada de supervivencia no alcanza el cero durante el tiempo que estuvieron disponibles las observaciones.

Mediana de supervivencia

Muchas veces resulta conveniente obtener una sola estadística que resuma la curva de la supervivencia por medio de una sola cifra. Los tiempos de supervivencia son casi siempre asimétricos hacia el lado positivo, de tal forma que las más de las veces se usa la *mediana de la supervivencia*. Una vez que se computa la curva de supervivencia, es fácil calcular la mediana de la supervivencia.

*La mediana de supervivencia se define como la menor supervivencia observada para la cual la función calculada de supervivencia es inferior a 0.5**

*Otro método consiste en unir dos valores observados por arriba y debajo de 0.5 por medio de una línea recta y leer el tiempo que corresponde a $\hat{S}(t) = 0.5$ por fuera de la línea resultante.

Por ejemplo, en el estudio sobre el efecto que ejerce el tabaquismo secundario, la mediana de supervivencia es de ocho unidades de tiempo, dado que es el primer tiempo en el que la función de supervivencia desciende por debajo de 0.5. (Es igual a 0.480.) Si menos de la mitad de los individuos del estudio muere antes del término del protocolo, no es posible computar la mediana de la supervivencia. En tal caso, se calculan otros percentiles de la supervivencia en forma análoga.

Errores estándar y límites de confianza para la curva de supervivencia

Al igual que las demás estadísticas basadas en muestras aleatorias obtenidas a partir de poblaciones subyacentes, la estadística que gira en torno del parámetro de la población, en este caso la función verdadera de supervivencia $S(t)$, se distribuye en derredor de la muestra. La desviación estándar de la distribución de las muestras se calcula con base en el error estándar de la función de supervivencia. El error estándar de la curva de supervivencia se computa de acuerdo con la ecuación siguiente, conocida como *fórmula de Greenwood*:*

$$s_{\hat{S}(t_j)} = \hat{S}(t_j) \sqrt{\sum \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}}$$

donde la suma (representada por medio de Σ) se extiende a lo largo de todos los tiempos, t_i , en que se produce alguna muerte, incluido el tiempo t_j . Tal y como sucede con el cálculo de la propia curva de supervivencia, el error estándar sólo se computa mediante tiempos en los que sobreviven muertes. Por ejemplo, el error estándar para el valor calculado de la supervivencia de los habitantes de Plutón que frecuentan bares contaminados durante el séptimo momento es (con base en los resultados del cuadro 11-2):

$$s_{\hat{S}(7)} = .600 \sqrt{\frac{1}{10(10 - 1)} + \frac{1}{9(9 - 1)} + \frac{2}{8(8 - 2)}} = .155$$

El cuadro 11-3 muestra los cálculos de los errores estándar para la curva de supervivencia según los resultados del cuadro 11-2.

El error estándar se utiliza para calcular un intervalo de confianza para la función de la supervivencia, así como se empleó el error estándar

*Para obtener una extensión de la fórmula de Greenwood, véase D. Collett, *Modeling Survival Data in Medical Research* Chapman and Hall, London, 1994, pp. 22–26.

Cuadro 11-3 Cálculo del error estándar de la curva de supervivencia e intervalo de confianza (CI) de 95% para la curva de supervivencia de los habitantes de Plutón luego de frecuentar bares contaminados con humo de cigarrillo

Habitante	Super- vivencia, t_i	Número de vivos al comienzo del intervalo, n_i	Número de muertos al final del intervalo, d_i	Intervalo de la fracción de super- vientes, $(n_i - d_i)/n_i$	Super- vivencia acumulada, $\hat{S}(t)$	$\frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$	Error estándar, $s\hat{s}_{it}$	CI 95% inferior	CI 95% superior
J	2	10	1	0.900	0.900	0.011	0.095	0.714	1.000*
H	6	9	1	0.889	0.800	0.014	0.126	0.552	1.000*
A y C	7	8	2	0.750	0.600	0.042	0.155	0.296	0.904
I	7+								
F	8	5	1	0.800	0.480	0.050	0.164	0.159	0.801
G	9	4	1	0.750	0.360	0.083	0.161	0.044	0.676
E	11+								
B	12	2	1	0.500	0.180	0.500	0.151	0.000*	0.475
D	12+								

* Los valores se interrumpieron en uno y cero puesto que la función de supervivencia no puede superar al uno o estar por debajo de cero.

para computar un intervalo de confianza para razones y proporciones en el capítulo 7. Recuérdese que el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)$ por ciento para una proporción se define de la manera siguiente:

$$\hat{p} - z_{\alpha} s_{\hat{p}} < p < \hat{p} + z_{\alpha} s_{\hat{p}}$$

donde z_{α} es el valor crítico de dos ramas de la distribución normal estándar que define los valores α más extremos, \hat{p} es la proporción observada con la característica de interés y $s_{\hat{p}}$ es el error estándar. De modo similar, se define el intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)$ por ciento para la curva de supervivencia en el momento t_j como sigue:

$$\hat{S}(t_j) - z_{\alpha} s_{\hat{S}(t_j)} < S(t_j) < \hat{S}(t_j) + z_{\alpha} s_{\hat{S}(t_j)}$$

Con objeto de conseguir intervalos de confianza de 95%, $\alpha = 0.05$ y $z_{\alpha} = 1.960$. El cuadro 11-3 y la figura 11-4 muestran la curva de supervivencia para los habitantes de Plutón expuestos al tabaquismo secundario en los bares. Nótese que el intervalo de confianza se ensancha conforme el tiempo avanza puesto que el número de individuos que queda en el estudio que forma la base para calcular $S(t)$ descende a medida que las personas perecen.

Tal y como ocurre al computar los intervalos de confianza para razones y proporciones, esta aproximación normal funciona bastante bien cuando los valores observados de la función de supervivencia no se acercan a uno o cero, en cuyo caso el intervalo de confianza ya no es simétrico. (Véase la fig. 7-4 y su descripción.) Por lo tanto, aplicar la fórmula previa para los valores de $\hat{S}(t)$ que son cercanos a uno o cero suministra intervalos de confianza que se extienden por arriba de uno o debajo de cero, lo que no puede ser correcto. Desde un punto de vista pragmático, tan sólo es posible interrumpir los intervalos a nivel de uno y cero sin introducir errores graves.*

*Un método más adecuado para resolver este problema consiste en transformar la curva observada de supervivencia según $\ln[-\ln \hat{S}(t)]$, que no está limitada por cero y uno, calcular el error estándar de la variable transformada y por último convertir el resultado de nueva cuenta en la función de supervivencia. El error estándar de la función transformada de supervivencia es el siguiente:

$$s_{\ln[-\ln \hat{S}(y)]} = \sqrt{\frac{1}{[\ln \hat{S}(t)]^2} \sum \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}}$$

El intervalo de confianza de $100(1 - \alpha)$ por ciento para $S(t)$ es:

$$\hat{S}(t)^{\exp(-z_{\alpha} s_{\ln[-\ln \hat{S}(t)]})} < S(t) < \hat{S}(t)^{\exp(+z_{\alpha} s_{\ln[-\ln \hat{S}(t)]})}$$

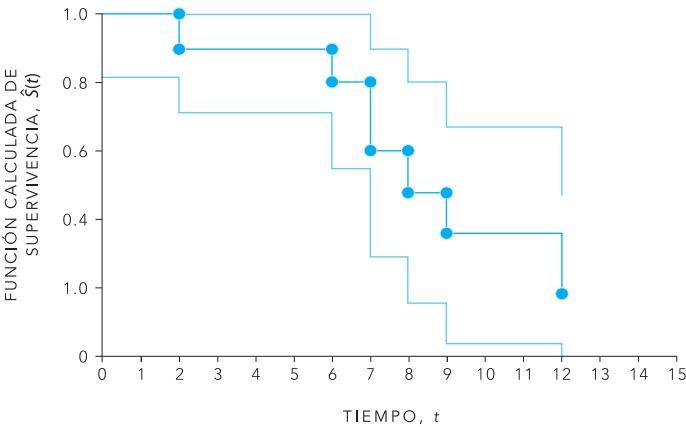


Figura 11-4 Curva de supervivencia de los habitantes de Plutón que frecuentan bares contaminados e intervalo de confianza de 95% (calculado en el cuadro 11-3). Los límites superior e inferior del intervalo de confianza de 95% corresponden a las líneas punteadas.

COMPARACIÓN DE DOS CURVAS DE SUPERVIVENCIA*

El objetivo de gran parte de la medicina es prolongar la vida, así que en muchos estudios clínicos surge de manera natural la necesidad de comparar las curvas de supervivencia de varios grupos de sujetos sometidos a distintas terapéuticas. Se describe a continuación la forma de comparar las curvas de supervivencia de dos grupos de pacientes que reciben diferentes tratamientos. La hipótesis nula que se comprobará sostiene que las terapias tienen el mismo efecto sobre el patrón de supervivencia, esto es, que los dos grupos de personas se obtienen a partir de la misma población. Si el seguimiento de todos los individuos del estudio se prolonga durante el mismo tiempo y no se excluye ninguna observación, basta analizar los datos por medio de tablas de contingencias, como se indicó en el capítulo 5. Cuando es posible establecer un seguimiento de todos los sujetos hasta la muerte (o cualquiera que sea el suceso de interés), se puede comparar el tiempo que transcurre hasta la muerte en los diversos grupos por medio de métodos no paramétricos, como la prueba de la su-

*Existen métodos para comparar varias curvas de supervivencia que constituyen generalizaciones directas de los métodos descritos en este libro. Sin embargo, los cálculos exigen el uso de una computadora y una notación matemática más avanzada (de modo específico, la notación de matriz), que rebasan los alcances de este libro.

ma ordinal de Mann-Whitney o el análisis de la varianza de Kruskal-Wallis, descrita en el capítulo 10. Infortunadamente, en los estudios clínicos de tratamientos distintos, estas situaciones son raras. A menudo se excluye a personas del seguimiento y el estudio termina cuando muchos de los sujetos viven todavía. Como resultado, algunas observaciones se eliminan y es necesario diseñar un método adecuado para comprobar las hipótesis estadísticas y explicar estos datos excluidos. Se empleará la *prueba del orden logarítmico*.

La prueba del orden logarítmico se basa en tres presuposiciones.

- *Las dos muestras son aleatorias independientes.*
- *Los patrones de exclusión de las observaciones son los mismos en las dos muestras.*
- *Las curvas de supervivencia de la población poseen peligros proporcionales, de manera que se interrelacionan según $S_2(t) = [S_1(t)]^\Psi$ donde Ψ es una constante llamada índice de peligro.*

Nótese que si ambas curvas de supervivencia son idénticas, $\Psi = 1$. Si $\Psi < 1$, los sujetos del grupo dos mueren con mayor lentitud que los individuos del grupo uno y si $\Psi > 1$ los miembros del grupo dos mueren con mayor rapidez que los del uno. La *función de peligro* es la probabilidad de que una persona que ha sobrevivido hasta el momento t muera en ese momento.* Por lo tanto, la presuposición de los peligros proporcionales significa que la probabilidad de morir en el momento t para los individuos que han vivido hasta ese punto es una proporción constante entre ambos grupos.

*La definición matemática de la función de peligro es:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Probabilidad de que un individuo vivo en el momento } t \text{ muera entre } t \text{ y } t + \Delta t}{\Delta t}$$

La función de peligro es directamente proporcional a la función de supervivencia según la fórmula siguiente:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$$

donde $f(t)$ es la función de densidad de probabilidad que corresponde a la función de fracaso, $F(t) = 1 - S(t)$. La función de fracaso comienza en cero y aumenta hasta uno, a medida que mueren todos los miembros de la población. Para mayores detalles sobre estas representaciones de la curva de supervivencia y su aplicación, véase E. T. Lee, *Statistical Methods for Survival Data Analysis*, 2a. ed., Wiley, New York, 1992.

Trasplante de médula ósea como tratamiento de la leucemia en el adulto

La leucemia linfoblástica aguda es una variedad del cáncer en la que la mutación neoplásica de una célula linfática da origen a un mayor número de glóbulos blancos (leucocitos). Sin embargo, estos leucocitos leucémicos no son funcionales en cuanto a la protección habitual que confieren al organismo. Al mismo tiempo, el tejido neoplásico se disemina hasta la médula ósea, donde interfiere con la producción normal de glóbulos rojos y ejerce otros efectos adversos. Cuando la médula ósea pierde su capacidad para producir células, se desarrolla anemia grave (ausencia de eritrocitos), una de las razones más comunes por las que mueren las personas con esta afección.

Este tipo de leucemia se trata mediante una combinación de radioterapia y quimioterapia, que es efectiva para prevenir las recurrencias en los niños. No obstante, en el adulto la probabilidad de las recurrencias es elevada, aun si se ha logrado la remisión por medio de quimioterapia y radioterapia. Estos tratamientos son tóxicos no sólo para las células neoplásicas, sino también para muchas células sanas. De manera específica, a las dosis utilizadas en el adulto, estas medidas terapéuticas anulan la capacidad normal de la médula ósea para producir glóbulos rojos. Tal efecto colateral se corrige por medio de un trasplante de médula ósea para restablecer la función al final de la quimioterapia y la radioterapia. El trasplante ideal proviene de un hermano con el mismo tipo de médula ósea, el denominado trasplante *alogénico*. Infortunadamente, no todos tienen un hermano que sirva como donador. Otra alternativa es la obtención de médula ósea de la persona con cáncer; el individuo se somete a tratamiento con fármacos para eliminar las células neoplásicas, se preserva la médula “limpia” y luego se inyecta de nueva cuenta al final de la quimioterapia y la radioterapia, el llamado *trasplante autólogo*.^{*} N. Vey *et al.*[†] se preguntaron si existía alguna diferencia en los patrones de

^{*}Obsérvese que, en vista de ciertas consideraciones éticas y el hecho de que muchas personas no tienen hermanos que puedan donar su médula ósea, los investigadores no pudieron distribuir al azar a las personas del estudio. Sin embargo, demostraron que ambos grupos eran similares en cuanto a una serie de aspectos clínicos de importancia. Esta técnica es un método común y razonable cuando no es posible asignar las muestras de modo aleatorio. (Para mayores detalles, véase la descripción en el cap. 12.)

[†]N. Vey, D. Blaise, A. M. Stoppa, R. Bouaballah, M. Lafage, D. Sainty, D. Cowan, P. Viens, G. Lepeu, A. P. Blanc, D. Jaubert, C. Gaud, P. Mannoni, J. Camerlo, M. Resbeut, J. A. Gastaut, D. Maraninchi, “Bone Marrow Transplantation in 63 Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission,” *Bone Marrow Transplant.* **14**:383–388, 1994.

supervivencia entre los sujetos que reciben aloinjertos y los que se someten a autoinjertos.

Para participar en el estudio, los pacientes debían tener un diagnóstico claro de leucemia linfoblástica aguda que comprometiera cuando menos al 30% de su médula ósea y haber experimentado una remisión completa antes de recibir el trasplante de médula. Todos se trataron con los mismos protocolos terapéuticos. Los enfermos con un hermano compatible recibieron un trasplante alogénico y los demás uno autólogo. Vey *et al.* realizaron el seguimiento de ambos grupos durante 11 años.

El cuadro 11-4 muestra los datos analizados, el cuadro 11-5 el cálculo de las curvas de supervivencia de ambos grupos y la figura 11-5 las curvas de supervivencia. Al examinar esta figura se advierte que el aloinjerto de un hermano produce una mejor supervivencia que el autoinjerto del mismo paciente. Sin embargo, todavía se desconoce si esta diferencia se debe tan sólo a las variaciones de las muestras aleatorias. La hipótesis nula afirma que no existe diferencia en la población de base representada por ambos grupos terapéuticos.

El primer paso para diseñar la prueba estadística utilizada en la prueba del orden logarítmico consiste en observar los patrones de mortalidad en ambos grupos cuando sobreviene una muerte en cualquiera. El cuadro 11-6 registra de forma sinóptica todas las muertes reales observadas en el protocolo. (Las observaciones excluidas no se enumeran en este cuadro.) Un mes después del trasplante medular, de los 33 individuos que recibieron autoinjertos tres habían perecido, a diferencia de uno solo de los 21 sometidos a aloinjertos. ¿Cómo puede compararse este patrón con lo que se espera encontrar en relación con el azar?

Se observa un total de $3 + 1 = 4$ muertes de un total de $33 + 21 = 54$ personas vivas hacia el final del primer mes de estudio. Por lo tanto, $4/54 = 0.074 = 7.4\%$ de las personas murió, al margen de cuál fuera el tipo de trasplante medular practicado. Por consiguiente, si no importara el tipo de trasplante, se esperaría que 7.4% de los 33 sujetos que recibieron autoinjerto, $0.074 \times 33 = 2.444$ sujetos, sucumbiera al final del primer mes. Este número esperado de muertes contrasta con los tres individuos sometidos a autoinjertos y que murieron durante el primer mes. Si no existiera diferencia alguna entre los patrones de supervivencia con ambos tratamientos, el número observado y esperado de muertes cada vez que alguien muere debería ser similar entre los pacientes sometidos a autoinjertos.

Para medir la diferencia global entre el número observado y esperado de muertes en el grupo del autoinjerto, primero se calcula el número

Cuadro 11-4 Tiempo transcurrido hasta la muerte (o pérdida del seguimiento) para los sujetos que reciben autoinjertos y aloinjertos de médula ósea

Autoinjerto (<i>n</i> = 33)		Aloinjerto (<i>n</i> = 21)	
Mes	Muertes o pérdida del seguimiento	Mes	Muertes o pérdida del seguimiento
1	3	1	1
2	2	2	1
3	1	3	1
4	1	4	1
5	1	6	1
6	1	7	1
7	1	12	1
8	2	15+	1
10	1	20+	1
12	2	21+	1
14	1	24	1
17	1	30+	1
20+	1	60+	1
27	2	85+	2
28	1	86+	1
30	2	87+	1
36	1	90+	1
38+	1	100+	1
40+	1	119+	1
45+	1	132+	1
50	3		
63+	1		
132+	2		

esperado de muertes cada vez que alguien muere en *cualquier* grupo y luego se suman estas diferencias. Para representar este fenómeno por

Cuadro 11-5 Cálculo de las curvas de supervivencia según los datos del cuadro 11-4

Autoinjerto de médula ósea						Aloinjerto de médula ósea			
Mes, t_i	Número de muertos al final del intervalo d_i o pérdida del seguimiento	Número de vivos al comienzo del intervalo, n_i	Intervalo de la fracción de supervivientes, $(n_i - d_i)/n_i$	Supervivencia acumulada $\hat{S}_{\text{autoinjerto}}(t)$	Mes, t_i	Número de muertos al final del intervalo d_i o pérdida del seguimiento	Número de vivos al comienzo del intervalo, n_i	Intervalo de la fracción de supervivientes, $(n_i - d_i)/n_i$	Supervivencia acumulada $\hat{S}_{\text{aloinjerto}}(t)$
1	3	33	0.909	0.909	1	1	21	0.952	0.952
2	2	30	0.933	0.848	2	1	20	0.950	0.904
3	1	28	0.964	0.817	3	1	19	0.947	0.857
4	1	27	0.963	0.787	4	1	18	0.944	0.809
5	1	26	0.962	0.757	6	1	17	0.941	0.762
6	1	25	0.960	0.727	7	1	16	0.938	0.714
7	1	24	0.958	0.697	12	1	15	0.933	0.666
8	2	23	0.913	0.636	15+	1	14		
10	1	21	0.952	0.605	20+	1	13		
12	2	20	0.900	0.545	21+	1	12		
14	1	18	0.944	0.514	24	1	11		
17	1	17	0.941	0.484	30+	1	10	0.909	0.605
20+	1	16			60+	1	9		
27	2	15	0.867	0.420	85+	2	8		
28	1	13	0.923	0.388	86+	1	6		
30	2	12	0.833	0.323	87+	1	5		
36	1	10	0.900	0.291	90+	1	4		
38+	1	9			100+	1	3		
40+	1	8			119+	1	2		
45+	1	7			132+	1	1		
50	3	6	0.500	0.145					
63+	1	3							
132+	2	2							

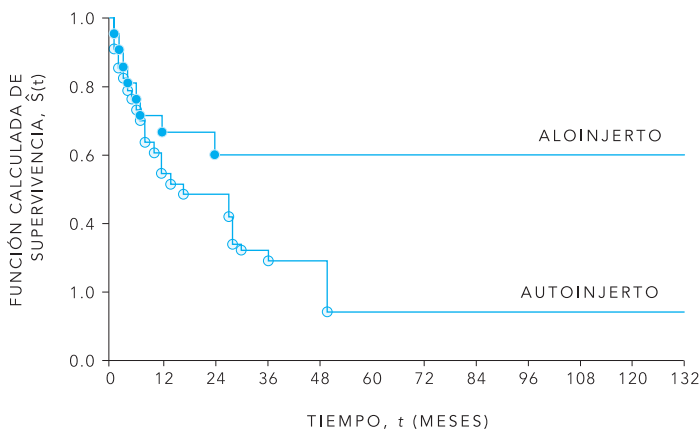


Figura 11-5 Curvas de supervivencia de los adultos con leucemia que recibieron autoinjertos o aloinjertos de médula ósea (según los datos del cuadro 11-4; los cálculos de la curva de supervivencia se encuentran en el cuadro 11-5). Las curvas se extienden hasta 132 meses puesto que ésta es la supervivencia de la última observación (incluso si las observaciones ulteriores se excluyen en ese momento).

medio de una ecuación, el número esperado de muertes en el grupo de autoinjertos en el momento t_i es:

$$e_{\text{autoinjertos},i} = \frac{n_{\text{autoinjertos},i} d_{\text{total}}}{n_{\text{total}}}$$

donde $n_{\text{autoinjertos},i}$ es el número de personas vivas en el grupo de autoinjertos inmediatamente después del momento t_i , d_{total} es el número total de muertes en ambos grupos en el momento t_i y n_{total} es el número total de sujetos vivos inmediatamente antes del tiempo t_i .

Adviértase que, si bien no se incluyen de manera explícita las observaciones eliminadas en la suma, estas observaciones modifican los resultados porque se incluyen en las n antes del momento en que se excluyen. Por ejemplo, el número de personas en el grupo que recibe aloinjertos y que se encontraba vivo al principio del mes 17° desciende de 15 a 14, aunque no se produjo ninguna muerte conocida en este grupo en ese momento, pero uno de los pacientes se eliminó del estudio

Cuadro 11--6 Cálculo de la prueba del orden logarítmico para comparar las curvas de supervivencia del autoinjerto y aloinjerto de médula ósea

Mes, t_j	Autoinjerto			Aloinjerto			Total			Contribución al error estándar de U_L (véase el texto)
	Muertos al final del intervalo, $d_{\text{autoinjerto},j}$	Número de vivos al comienzo del intervalo, $n_{\text{autoinjerto},j}$	Muertos al final del intervalo, $d_{\text{autoinjerto},j}$	Número de vivos al comienzo del intervalo, $n_{\text{autoinjerto},j}$	Muertos al final del intervalo, $d_{\text{total},j}$	Número de vivos al comienzo del intervalo, $n_{\text{total},j}$	Fracción de los sujetos que mueren, $d_{\text{total},j}/n_{\text{total},j} = f_j$	Número de muertes esperadas en el autoinjerto, $n_{\text{autoinjerto},j} f_j = e_j$	Muertes observadas esperadas en el autoinjerto, $d_{\text{autoinjerto},j} - e_j$	
1	3	33	1	21	4	54	0.074	2.444	0.556	0.897
2	2	30	1	20	3	50	0.060	1.800	0.200	0.691
3	1	28	1	19	2	47	0.043	1.191	-0.191	0.471
4	1	27	1	18	2	45	0.044	1.200	-0.200	0.469
5	1	26	0	17	1	43	0.023	0.605	0.395	0.239
6	1	25	1	17	2	42	0.048	1.190	-0.190	0.470
7	1	24	1	16	2	40	0.050	1.200	-0.200	0.468
8	2	23	0	15	2	38	0.053	1.211	0.789	0.465
10	1	21	0	15	1	36	0.028	0.583	0.417	0.243
12	2	20	1	15	3	35	0.086	1.714	0.286	0.691
14	1	18	0	14	1	32	0.031	0.563	0.438	0.246
17	1	17	0	14	1	31	0.032	0.548	0.452	0.248
24	0	16	1	11	1	27	0.037	0.593	-0.593	0.241
27	2	15	0	10	2	25	0.080	1.200	0.800	0.460
28	1	13	0	10	1	23	0.044	0.572	0.435	0.246
30	2	12	0	10	2	22	0.091	1.091	0.909	0.472
36	1	10	0	9	1	19	0.053	0.526	0.474	0.249
50	3	6	0	9	3	15	0.200	1.200	1.800	0.617
								Total	$U_L = 6.575$	$s^2_{U_L} = 7.884$

después del mes 15°. Al calcular la prueba del orden logarítmico es importante que las observaciones eliminadas se tomen en cuenta, pese a que no aparezcan de modo explícito en los cálculos.

La primera parte de la prueba estadística es la suma de las diferencias entre el número observado y esperado de muertes en el grupo sometido a autoinjertos.

$$U_L = \sum (d_{\text{autoinjertos},i} - e_{\text{autoinjertos},i})$$

donde la suma se realiza en todo momento que alguien muere en cualquier grupo. Para este protocolo, $U_L = 6.575$ (cuadro 11-6). Si esta cifra fuera “pequeña”, indicaría que no existe gran diferencia entre ambas curvas de supervivencia; si fuera “grande” se rechazaría la hipótesis nula de la diferencia ausente y se inferiría que hay una diferencia en la supervivencia gracias a los dos tratamientos.

Al igual que en las pruebas anteriores, debe calcularse la incertidumbre vinculada con esta suma y definir su magnitud. Del mismo modo que en las pruebas anteriores, U_L sigue una distribución de la muestra que es casi normal, con una desviación estándar:*

$$s_{U_L} = \sqrt{\sum \frac{n_{\text{autoinjertos},i} n_{\text{aloinjerto},i} d_{\text{total},i} (n_{\text{total},i} - d_{\text{total},i})}{n_{\text{total},i}^2 (n_{\text{total},i} - 1)}}$$

donde la suma se efectúa siempre que un sujeto perece. La última columna del cuadro 11-6 muestra estos cálculos; $s_{U_L}^2 = 7.884$ y $s_{U_L} = 2.808$. Por último, la prueba estadística se obtiene al dividir el valor observado de la prueba entre su error estándar (la desviación estándar de la distribución de muestras).

$$z = \frac{U_L}{s_{U_L}} = \frac{6.575}{2.808} = 2.342$$

Esta prueba estadística tiene una distribución casi normal, de tal forma que se compara su valor con los valores críticos para la distribución nor-

*Para una derivación de este resultado, véase D. Collett, *Modelling Survival Data in Medical Research*, Chapman & Hall, London, 1994, pp. 40–42.

mal (que corresponde a la última hilera del cuadro 4-1).^{*} El valor crítico del 2% más extremo de la distribución normal es de 2.326; en consecuencia, se rechaza la hipótesis nula de la diferencia ausente en la supervivencia, $P < 0.02$. Los aloinjertos de médula ósea ofrecen una mayor supervivencia que los autoinjertos. Los trasplantes de médula ósea provenientes de hermanos sanos funcionan mejor que los trasplantes autólogos en las personas con leucemia.

Este análisis se puede llevar a cabo con cualquier grupo. Aquí se emplea el autoinjerto porque forma el primer grupo. Sin embargo, en caso de usar el aloinjerto como grupo de referencia los resultados conseguidos son idénticos.

Corrección de Yates para la prueba del orden logarítmico

Cuando se utiliza la aproximación normal para identificar diferencias entre las dos proporciones de los capítulos 5 y 10, se observa lo siguiente: mientras que la distribución normal es continua, la distribución real de las muestras es distinta dado que se analizan cuentas. La corrección de Yates se aplicó para corregir en vista de que el uso de la aproximación normal arroja valores de P que son demasiado pequeños. La situación es exactamente la misma para la prueba del orden logarítmico, así que muchos estadísticos aplican la corrección de Yates al cálculo de la estadística del orden logarítmico. La prueba estadística resultante (con los datos del cuadro 11-6) es la siguiente:

$$z = \frac{|U_L| - \frac{1}{2}}{s_{U_L}} = \frac{6.575 - .500}{2.808} = 2.163$$

El valor de esta prueba se ha reducido de 2.342 a 2.163 y el valor relacionado de P aumentó hasta $P < 0.05$. No obstante, la conclusión según la cual ambos tipos de trasplante de médula ósea tienen distintos efectos sobre la supervivencia permanece sin cambios.

^{*}Algunas personas calculan esta prueba en forma de U_L^2/s_L^2 . Esta prueba tiene una distribución de χ^2 con un grado de libertad. Los resultados son idénticos a los que se describen en el texto. También se puede aplicar la corrección de Yates, descrita en la siguiente subsección, a la prueba del orden logarítmico cuando se calcula de esta forma.

PRUEBA DE GEHAN

La prueba del orden logarítmico no es la única técnica existente para comparar dos curvas de supervivencia. La *prueba de Gehan* es una generalización de la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon. Sin embargo, como se observará, se considera casi siempre que la prueba del orden logarítmico es mejor puesto que a la prueba de Gehan la domina en ocasiones un número pequeño de muertes tempranas. La prueba de Gehan se calcula tras comparar cada observación en el primer tratamiento con cada observación en el segundo. Para cada comparación se asigna una calificación de +1 si el segundo tratamiento *definitivamente* tiene una supervivencia más prolongada que el primero, -1 si el primero *definitivamente* tiene una supervivencia más prolongada que el segundo y cero si la exclusión impide definir qué tratamiento obtuvo una supervivencia más prolongada en determinada pareja. Por último, se suman las calificaciones para obtener U_W . Otra forma más sencilla de computar U_W consiste en clasificar las observaciones a lo largo del tiempo y para cada observación se calcula R_1 como el número total de observaciones cuya supervivencia es *definitivamente* menor que la observación actual. Asimismo, considérese que R_2 es el número de casos cuya supervivencia es *definitivamente* más prolongada que la de la observación actual. (Si la observación se elimina, no se conoce la supervivencia real, de modo que $R_2 = 0$.) Asíumase que $h = R_1 - R_2$. U_W es igual a la suma de las h del primer grupo terapéutico. El error estándar de U_W es igual a:

$$s_{U_W} = \sqrt{\frac{n_1 n_2 \sum h^2}{(n_1 + n_2)(n_1 + n_2 - 1)}}$$

Por último, la prueba estadística:

$$z = \frac{U_W}{s_{U_W}}$$

se compara con la distribución estándar normal para obtener un valor de P . (También es posible aplicar la corrección de Yates a esta prueba, de la misma forma que a la prueba del orden logarítmico.)

La prueba del orden logarítmico también es superior a la prueba de Gehan si se cumple la presuposición de los *peligros proporcionales*. Si dos funciones de supervivencia exhiben peligros que son proporcionales,

no se cruzan.* Nótese que, por las variaciones en las muestras aleatorias, es posible que las supervivencias se crucen, incluso cuando las funciones de supervivencia de la población de base poseen peligros proporcionales.

POTENCIA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tal y como ocurre con las demás pruebas estadísticas de hipótesis, la potencia, $1 - \beta$, de una prueba del orden logarítmico para detectar una diferencia real en las funciones de supervivencia de dos tratamientos depende de la magnitud de la diferencia que debe identificarse, el riesgo falsopositivo que puede aceptarse (error de tipo I, α) y el tamaño de la muestra. Asimismo, el tamaño de la muestra necesario para identificar una diferencia depende de la potencia buscada y el riesgo falsopositivo que puede aceptarse. Para determinado riesgo de error de tipo I y potencia se necesitan estudios más grandes para reconocer diferencias más pequeñas en la supervivencia.

Con fines didácticos, la descripción se limita a calcular el tamaño de la muestra para la prueba del orden logarítmico y se presupone que cada grupo incluye al mismo número de individuos.[†] Como en el caso de otras pruebas estadísticas, igualar el tamaño de las muestras arroja el tamaño mínimo total de la muestra para detectar una diferencia o bien la potencia máxima para identificar una diferencia particular.

Para calcular el tamaño necesario de la muestra y lograr determinada potencia, primero debe computarse el número total de muertes (o de otros sucesos considerados como el resultado) que debe observarse. El número total de muertes, d , necesario es:

$$d = (z_{\alpha(2)} - z_{1-\beta(\text{superior})})^2 \left(\frac{1 + \psi}{1 - \psi} \right)^2$$

donde $z_{\alpha(2)}$ es el valor crítico de la distribución normal para una prueba de dos colas con $p = \alpha$ y $z_{1-\beta(\text{superior})}$ es el valor de z que define al valor

*Una prueba rápida en busca de peligros proporcionales consiste en trazar la gráfica de $\ln [-\ln \hat{S}_1(t)]$ y $\ln [-\ln \hat{S}_2(t)]$ contra t . Si ambas líneas son paralelas se cumple la suposición de los peligros proporcionales.

[†]Para una extensión de estos resultados, véase L. S. Freedman, "Tables of Number of Patients Required in Clinical Trials Using the Log-rank Test," *Stat. Med.* **1**:121-129, 1982.

superior (una cola) de la distribución normal que corresponde a $1 - \beta$, la potencia deseada. En virtud de que $S_2(t) = [S_1(t)]^\psi$:

$$\psi = \frac{\ln S_2(\infty)}{\ln S_1(\infty)}$$

donde $S_1(\infty)$ y $S_2(\infty)$ corresponden a la supervivencia esperada de ambos grupos al final del experimento. Una vez que se tiene el número de fallecimientos, d , se puede calcular el tamaño necesario de la muestra, n , para *cada* grupo experimental, dado que:

$$n = \frac{d}{2 - S_1(\infty) - S_2(\infty)}$$

Por consiguiente, es posible calcular el tamaño de la muestra con base en la supervivencia esperada de los dos grupos terapéuticos al final del estudio.

Por ejemplo, supóngase que se desea diseñar un estudio para detectar una diferencia en la supervivencia de 30 a 60% al final del estudio, con $\alpha = 0.05$ y una potencia de $1 - \beta = 0.8$. Según el cuadro 4-2, $z_{\alpha(2)} = z_{0.05(2)} = 1.960$ a partir del cuadro 6-2, $z_{1-\beta(\text{superior})} = z_{0.80(\text{superior})} = -0.842$ y:

$$\psi = \frac{\ln S_2(\infty)}{\ln S_1(\infty)} = \frac{\ln .6}{\ln .3} = \frac{-.511}{-1.203} = .425$$

Se sustituyen en la fórmula los números de muertes anteriores:

$$\begin{aligned} d &= (z_{\alpha(2)} - z_{1-\beta(\text{superior})})^2 \left(\frac{1 + \psi}{1 - \psi} \right)^2 \\ &= (1.960 + .842)^2 \left(\frac{1 + .425}{1 - .425} \right)^2 = 48.1 \end{aligned}$$

En consecuencia, se requiere un total de 49 muertes. Para obtener esta cifra, el número necesario de individuos en cada muestra sería de:

$$n = \frac{d}{2 - S_1(\infty) - S_2(\infty)} = \frac{49}{2 - .3 - .6} = 44.5$$

Así pues, se requieren 45 sujetos en cada grupo para obtener una muestra total de 90 individuos.

Estas mismas ecuaciones se utilizan para calcular la potencia al resolver $z_1 - \beta(\text{superior})$ en términos de las otras variables de las ecuaciones.

RESUMEN

En este capítulo se diseñaron técnicas para describir los patrones del resultado en los estudios clínicos en los que se observa a individuos a lo largo del tiempo hasta que se produce un episodio definido, como la muerte. Estos protocolos han ganado aceptación conforme la presión económica exige que se demuestre que el tratamiento médico es efectivo. El análisis de estos datos es complicado por la naturaleza misma de los estudios de supervivencia, ya que algunos individuos del estudio siguen vivos después de finalizar el estudio y otros se pierden por cambio de domicilio o deceso por razones distintas de la enfermedad o el tratamiento bajo estudio. Para elaborar estadísticas descriptivas y probar hipótesis sobre estos tipos de datos, se emplea toda la información disponible cada vez que ocurre un suceso. Las técnicas descritas se pueden generalizar para abarcar diseños experimentales más complicados en los cuales se estudian varios tratamientos.* El último capítulo reúne todas las pruebas que se han descrito en este libro y se añaden comentarios generales sobre la forma de evaluar lo que se lee y escribe.

PROBLEMAS

- 11-1** La resección quirúrgica es un método terapéutico aceptado para el tratamiento de los pacientes con cáncer y metástasis pulmonares. Philippe Girard *et al.* ("Surgery for Pulmonary Metastases: Who Are the 10-year Survivors?" *Cancer* **74**:2791-2797, 1994), reunieron los datos de 35 personas sometidas a la remoción de metástasis pulmonares. Calcule la curva de supervivencia y el intervalo de confianza de 95%.

*Los métodos que se describen en este capítulo son de tipo *no paramétrico* puesto que no se requieren presuposiciones sobre la forma de la función de supervivencia. Existen también otras técnicas paramétricas que se pueden usar cuando se sabe que la función de supervivencia sigue una forma funcional conocida.

Mes	Muerte o pérdida del seguimiento durante el mes
1	1
2	1
3	3
3+	1
4	1
5	1
6	1
7	2
8	1
9	1
10+	1
11+	2
12	2
13	1
15	1
16	3
20	3
21	1
25+	1
28	1
34	1
36+	1
48+	1
56	1
62	1
84	1

11-2 La atención de los ancianos en forma ambulatoria es más económica en comparación con los asilos u hospitales, pero a los profesionales de la salud les preocupa la facilidad con la que se puede pronosticar el resultado clínico en estos enfermos ambulatorios. Como parte de la investigación de los factores que pronostican la muerte en la población geriátrica, Brenda Keller y Jane Potter (“Predictors of Mortality in Outpatient Geriatric Evaluation and Management Clinic Patients,” *J. Gerontol.* **49**:M246-M251, 1994) compararon la supervivencia en individuos de 78.4 +/- 7.2 (SD) años, cuya calificación de acuerdo con la escala de Actividades Instrumentales en la Vida Diaria (*Instrumental Activities of Daily Living*, IADL) fue elevada y baja. Según los datos siguientes de supervivencia, ¿existe alguna diferencia en los patrones de supervivencia de ambos grupos?

Calificación IADL alta		Calificación IADL baja	
Mes	Muerte o pérdida del seguimiento	Mes	Muerte o pérdida del seguimiento
14	1	6	2
20	2	12	2
24	3	18	4
25+	1	24	1
28	1	26+	1
30	2	28	4
36+	1	32	4
37+	1	34+	2
38	2	36	3
42+	1	38+	3
43+	1	42	3
48	2	46+	2
48+	62	47	3
		48	2
		48+	23

11-3 En Japón, el cáncer constituye la causa principal de muerte por enfermedad en los niños menores de 15 años. Wakiko Ajiki *et al.* (“Survival Rates of Childhood Cancer Patients in Osaka, Japan, 1975–1984,” *Jpn. J. Cancer Res.* **86**:13-20, 1995), compararon la supervivencia en los niños con diversos cánceres, como el neuroblastoma, que es un tumor maligno del sistema nervioso periférico, en sujetos diagnosticados entre 1975 y 1979 y 1980 y 1984. Sus resultados aparecen en la página siguiente.

Niños diagnosticados entre 1975 y 1979		Niños diagnosticados entre 1980 y 1984	
Mes	Muerte o pérdida del seguimiento	Mes	Muerte o pérdida del seguimiento
2	3	2	4
4	4	4	1
6	3	6	3
8	4	8	10
10+	1	12	4
12	2	14	3
14	3	18+	1
16+	1	20+	1
18	2	22	2
22+	1	24	1
24	1	30	2
30	2	36	3
36	1	48	2
52+	1	54+	1
54	1	56	2
56	1	60	1
60	1	60+	9
60+	18		

a) Calcule las curvas de supervivencia y los intervalos de confianza de 95% para ambas curvas. b) Calcule la mediana de supervivencia para ambos grupos de niños. c) Compare las dos curvas de supervivencia, ¿muestran alguna diferencia significativa? d) ¿Cuál es la potencia de la prueba del orden logarítmico para detectar una diferencia significativa (con $\alpha = 0.05$) donde la supervivencia constante, S_{∞} , es igual al cálculo observado de la supervivencia a los 60 meses. e) Calcule el número total de muertes y el tamaño total de las muestras necesarias para obtener una potencia de 0.80 si se produjera un cambio en la supervivencia constante de 0.40, entre 1975 y 1979, a 0.20, entre 1980 y 1984.

¿Qué muestran los datos en realidad?

Los métodos estadísticos descritos permiten calcular la certeza de las aseveraciones y la precisión de las medidas que se utilizan con frecuencia en las ciencias biomédicas y la práctica clínica acerca de una población después de observar una muestra aleatoria de sus miembros. Para emplear de forma correcta los métodos estadísticos es necesario aplicar una técnica apropiada para el experimento (o investigación) y la escala (esto es, el intervalo, nominal u ordinal) usada para registrar los datos. En todos estos procedimientos se asume que las muestras se obtuvieron al azar a partir de la población de interés. Si el experimento real no satisface esta presuposición, los valores resultantes de P y los intervalos de confianza carecen de significado. Además de verificar que los individuos de la muestra se seleccionan de forma aleatoria, a menudo es preciso preguntar a qué población real representan en verdad los sujetos del estudio. Esta pregunta es en particular importante y muchas veces difícil de responder cuando los sujetos son pacientes de centros médicos académicos, que difícilmente representan a la población. No obstante, un paso esencial para decidir si los hallazgos de un estudio se pueden aplicar en forma extensa consiste en identificar a la población en cuestión.

CUÁNDO UTILIZAR CADA PRUEBA

Ya se han descrito diversas pruebas y técnicas estadísticas. De ninguna manera es una relación exhaustiva, puesto que existen muchos otros métodos para resolver problemas y varios tipos de experimentos que no se describieron. (Por ejemplo, los experimentos de *dos factores* en los que el investigador administra dos tratamientos a cada sujeto y observa su respuesta. Este tipo de experimento suministra información sobre el efecto que tiene cada tratamiento y además el efecto de ambos tratamientos combinados.) Sin embargo, se ha descrito un conjunto poderoso de herramientas y establecido la base de los métodos estadísticos necesaria para analizar experimentos más complejos. El cuadro 12-1 muestra que es fácil poner en contexto estos métodos estadísticos para comprobar hipótesis si se toman en consideración dos elementos: el *tipo de experimento* utilizado para recolectar los datos y la *escala para medir*.

Para establecer qué prueba debe emplearse es preciso tomar en cuenta el diseño experimental. ¿Se aplicaron los tratamientos a los mismos o distintos sujetos?, ¿cuántos tratamientos se utilizaron?, ¿se aplicaron todos los tratamientos a los mismos o distintos individuos?, ¿se diseñó el experimento para definir la tendencia de dos variables a aumentar o disminuir juntas?

También es importante la manera de medir la respuesta. ¿Se cuantificaron los datos en una escala de intervalos? De ser así, ¿la población de base tiene una distribución normal?, ¿son iguales las varianzas dentro del grupo terapéutico o en torno de la línea de regresión? Cuando las observaciones no satisfacen estos requisitos (o no se desea suponer que lo hacen) se pierde un poco de potencia al aplicar los métodos no paramétricos basados en rangos. Por último, si la respuesta se mide en una escala nominal en la cual las observaciones tan sólo se clasifican, es posible analizar los resultados mediante tablas de contingencia.

El cuadro 12-1 resume las lecciones de este libro, pero excluye tres elementos importantes. En primer lugar, como se describe en el capítulo 6, es esencial tomar en consideración la potencia de una prueba cuando se establece si es probable o no rechazar la hipótesis nula del efecto terapéutico ausente puesto que el tratamiento en realidad carece de efectos o dado que la muestra es demasiado pequeña para detectar el efecto terapéutico. En segundo lugar, en los capítulos 7 y 8 se describió la importancia de medir el efecto terapéutico (por medio de intervalos de confianza), además de la certeza con la que es posible rechazar la hipótesis del efecto terapéutico nulo (valor de P). En tercer lugar, debe conside-

Tipo de experimento				
Escala de medición	Tres o más grupos		Tratamientos múltiples en los mismos individuos	Relación entre dos variables
	Dos grupos terapéuticos integrados por diversos individuos	Antes y después de aplicar un solo tratamiento en los mismos individuos		
Intervalo (obtenido a partir de poblaciones de distribución normal*)	Prueba no emparejada de la <i>t</i> (cap. 4)	Análisis de la varianza (cap. 3)	Prueba emparejada de la <i>t</i> (cap. 9)	Regresión lineal, correlación entre producto-momento de Pearson o análisis de Bland-Altman (cap. 8)
Nominal	Tabla de análisis de contingencia de la ji cuadrada (cap. 5)	Tabla de análisis de contingencia de la ji cuadrada (cap. 5)	Prueba de McNemar	Riesgo relativo o cociente de posibilidades (cap. 5)
Ordinal†	Prueba de la suma ordinal de Mann-Whitney (cap. 10)	Estadística de Kruskal-Wallis (cap. 10)	Estadística de Friedman (cap. 10)	Correlación ordinal de Spearman (cap. 8)
Supervivencia	Prueba del orden logarítmico o prueba de Gehan (cap. 11)			

*Si no se verifica la suposición de que las poblaciones tienen una distribución normal, se ordenan las observaciones y se emplean los métodos para los datos que se miden en una escala ordinal.

†O datos de intervalo que no siempre tienen una distribución normal.

rarse la forma en que se recogieron las muestras y verificar si existen o no sesgos que invaliden los resultados de cualquier método estadístico, por más complejo que sea. Este tema tan importante se ha tratado a lo largo de esta obra; para finalizar se añaden algunos comentarios y ejemplos más.

DISTRIBUCIÓN ALEATORIA Y SELECCIÓN DE TESTIGOS

Como ya se mencionó, en todos los métodos estadísticos se asume que la observación representa una muestra *obtenida al azar* a partir de una población más grande. ¿Qué significa en realidad “obtenida al azar”? Significa que existe la misma probabilidad de seleccionar a un miembro de la población que a otro para el estudio y que determinado miembro de la población tiene las mismas posibilidades de ser seleccionado para formar parte de un grupo muestra que cualquier otro (testigo o terapéutico). La única forma de lograr la distribución aleatoria consiste en emplear un método objetivo, como una tabla de números aleatorios, para seleccionar a los sujetos para la muestra o el grupo terapéutico. Cuando se recurre a otros criterios que permiten al investigador (o los participantes) conocer el tratamiento que recibe cada persona, ya no es posible concluir que las diferencias observadas se atribuyen al tratamiento y no a los *sesgos* que se introducen al asignar a los distintos individuos a los diversos grupos. Cuando no se cumple con la distribución aleatoria, la lógica de la distribución de las pruebas estadísticas (F , t , q , q' , χ^2 , z , r , r_s , T , W , H , Q , Q' o χ_r^2) utilizadas para calcular las diferencias observadas entre los diversos grupos terapéuticos se debe al azar y no a fracasos terapéuticos y los valores resultantes de P (esto es, al asumir que las diferencias observadas se deben al azar) carecen de significado.

Para llegar a conclusiones significativas sobre la eficacia de un tratamiento es necesario comparar los resultados obtenidos en los sujetos que reciben el tratamiento con un grupo *testigo* que sea idéntico al grupo terapéutico en todos sentidos, con excepción del tratamiento. En los estudios clínicos los testigos no suelen ser adecuados. *Por lo general, esta omisión introduce un sesgo al estudio en favor del tratamiento.*

Pese a que los problemas de distribución aleatoria y elección de testigos son en realidad cuestiones estadísticas definidas, en la práctica se encuentran tan vinculadas que se las describe al mismo tiempo por medio de dos ejemplos comunes.

Ligadura de la arteria mamaria interna como tratamiento de la angina de pecho

Las personas con arteriopatía coronaria padecen dolor en el pecho (angina de pecho) cuando hacen ejercicio, puesto que sus arterias estrechas no llevan suficiente sangre con oxígeno y nutrientes hasta el músculo cardíaco ni eliminan los productos de desecho con la rapidez suficiente. Con base en algunos estudios anatómicos y publicaciones clínicas efectuados durante el decenio de 1930, algunos cirujanos sugirieron que la ligadura de las arterias mamarias daría lugar a la concentración de más sangre en las arterias que irrigan al corazón. En oposición a las operaciones mayores en las que es necesario abrir el tórax, la técnica para ligar las arterias mamarias internas es bastante simple. Estas arterias se hallan cerca de la piel, así que la intervención se puede llevar a cabo bajo anestesia local.

En 1958, J. Roderick Kitchell *et al.** publicaron los resultados de un estudio en el que ligaron las arterias mamarias internas de 50 sujetos con angina de pecho y los sometieron a seguimiento durante dos a seis meses; 34 pacientes (68%) mejoraron desde el punto de vista clínico porque desapareció el dolor (36%) o se experimentó un menor número de crisis y menos intensas (32%); 11 pacientes (22%) no mejoraron y cinco (10%) murieron. Según estos resultados, la operación parece ser un tratamiento efectivo de la angina de pecho.

En realidad, aun antes de la aparición de este estudio, el *Reader's Digest* realizó una descripción entusiasta de la técnica en un artículo llamado "Cirugía nueva para corazones enfermos."[†] (Tal vez este artículo difundió más la intervención que las publicaciones médicas técnicas.)

Sin embargo, pese al alivio sintomático y la aceptación del procedimiento, ya nadie lo practica en la actualidad. ¿Por qué?

En 1959, Leonard Cobb *et al.*^{††} publicaron los resultados de un estudio clínico con testigos, doble ciego y con distribución aleatoria, de esta operación. Ni los pacientes ni los médicos que los evaluaron sabían si se habían ligado las arterias mamarias internas. Cuando el enfermo llegó al quirófano, el cirujano llevó a cabo las incisiones necesarias para llegar hasta las arterias mamarias internas y las aisló. En ese momento,

*J. R. Kitchell, R. Glover, y R. Kyle, "Bilateral Internal Mammary Artery Ligation for Angina Pectoris: Preliminary Clinical Considerations," *Am. J. Cardiol.*, **1**:46-50, 1958.

[†]J. Ratcliff, "New Surgery for Ailing Hearts," *Reader's Dig.*, **71**:70-73, 1957.

^{††}L. Cobb, G. Thomas, D. Dillard, K. Merendino, y R. Bruce, "An Evaluation of Internal-Mammary-Artery Ligation by a Double-Blind Technic," *N. Engl. J. Med.*, **260**:1115-1118, 1959.

el cirujano recibió un sobre en el que se le instruía si debía o no ligar las arterias. En los individuos que pertenecían al grupo terapéutico se ligaron las arterias y en los testigos la herida se cerró sin tocar las arterias.

Cuando los pacientes se evaluaron en términos de una mejoría subjetiva, y en relación con otras medidas más cuantitativas, por ejemplo cuánto ejercicio toleraban antes de manifestar dolor de pecho o sufrir alteraciones electrocardiográficas, se observó que la diferencia entre ambos grupos era mínima, pese a que había algunos indicios de que los resultados habían sido mejores en el grupo testigo.

En otras palabras, la mejoría que publicaron Kitchell *et al.* fue una combinación de sesgos por parte del observador y, más importante aún, del efecto placebo.

Derivación portocaval como tratamiento de la cirrosis hepática

Los alcohólicos desarrollan cirrosis hepática cuando la estructura interna del hígado se transforma y aumenta la resistencia a la circulación. Como resultado, la presión arterial se eleva y repercute en otros sitios, como las venas que rodean al esófago. Si la presión se eleva en grado suficiente, estos vasos pueden romperse y precipitar una hemorragia interna e incluso la muerte. Con el fin de reducir la presión, varios cirujanos realizan una operación mayor para desviar la sangre lejos del hígado al construir una conexión entre la arteria porta (que se dirige hacia el hígado) y la vena cava (la vena grande situada en el otro lado del hígado). Esta conexión se denomina *derivación portocaval*.

Tal y como ocurre con otras técnicas médicas, los primeros estudios que apoyaban esta intervención se llevaron a cabo sin testigos. Los investigadores practicaron el procedimiento en pacientes que luego mantuvieron bajo observación para establecer su recuperación. Si el problema clínico mejoraba, se consideraba un éxito la operación. El defecto de este método radica en que no toma en cuenta que algunas personas habrían estado bien (o perecido), al margen de la intervención.

En 1966, más de 20 años después de la práctica de esta operación, Norman Grace *et al.** examinaron 51 artículos que evaluaban esta técnica. Estudiaron la naturaleza del grupo testigo, cuando se incluyó, la aleatorización (o la falta de ella) de los pacientes para asignarlos al tra-

*N. Grace, H. Muench, y T. Chalmers, "The Present Status of Shunts for Portal Hypertension in Cirrhosis," *Gastroenterology*, 50:684-691, 1966.

tamiento o al grupo testigo y el entusiasmo de los autores por la intervención al término del estudio. El cuadro 12-2 muestra que la gran mayoría de los investigadores defensores de la técnica llevó a cabo estudios sin grupo testigo o con un control que no era el resultado de la asignación aleatoria de los individuos entre los grupos terapéutico y testigo. Los pocos clínicos que incluyeron a testigos y una distribución aleatoria adecuada no se mostraron tan partidarios de la operación.

Las causas de los sesgos en favor del procedimiento en los protocolos sin testigos (efecto placebo y sesgos por parte del observador) son las mismas reconocidas en el estudio de la ligadura de la arteria mamaria interna ya descrita.

La situación para los 15 estudios con testigos y sin distribución aleatoria contiene algunas de estas dificultades, pero el caso es un poco más sutil. De manera específica, *existe* un grupo testigo que ofrece una base para comparar; los miembros del grupo testigo no se seleccionaron al azar, sino que se los distribuyó a juicio del investigador. En estas investigaciones casi siempre se observa cierto sesgo para tratar sólo a los individuos que están lo suficientemente bien para responder (o, en ocasiones, los casos sin remedio). Este tipo de selección sesga el estudio en favor (o algunas veces en contra) del tratamiento evaluado. Este tipo de sesgo suele introducirse en los protocolos de manera casi imperceptible. Por ejemplo, supóngase que se estudia un tratamiento y se asigna a los pacientes a los grupos testigo y terapéutico de acuerdo con el orden en el que se inscriben o en los días alternos del mes. De esa manera es fácil para el investigador decidir en qué punto coloca a un sujeto si manipula

Cuadro 12-2 Valor de la derivación portocaval según 51 estudios diferentes

Diseño	Grado de entusiasmo		
	Acentuado	Moderado	Ausente
Sin testigos	24	7	1
Con testigos			
Sin distribución aleatoria	10	3	2
Con distribución aleatoria	0	1	3

Fuente: adaptado a partir de N. D. Grace, H. Muench, y T. C. Chambers, "The Present Status of Shunts for Portal Hypertension in Cirrhosis," *Gastroenterology*, 50:684-691, 1966, tabla 2.

el día o la hora del ingreso hospitalario. En realidad, los investigadores no siempre se dan cuenta de que introducen este tipo de sesgo.

En los experimentos de laboratorio se reconoce un problema similar. Por ejemplo, asúmase que efectúa un estudio sobre un potencial carcinógeno en ratas. El simple hecho de sacar a las ratas de las jaulas y asignar las primeras 10 al grupo testigo y las siguientes 10 al grupo terapéutico (o de modo alterno a ambos grupos) no produce una muestra aleatoria puesto que las ratas más agresivas, grandes o sanas permanecen en la parte anterior o posterior de la jaula.

La única manera de obtener una muestra aleatoria, de tal modo que se eviten estos problemas, consiste en *asignar al azar de forma deliberada a los sujetos del experimento* mediante una tabla de números aleatorios, unos dados o algún otro procedimiento.

El cuadro 12-2 ilustra que los cuatro estudios clínicos aleatorios de la derivación portocaval demostraron que la operación es de escasa utilidad. Este ejemplo ilustra un patrón común.

Cuanto mejor es el estudio, menos probable es que existan tendencias en favor del tratamiento.

Los sesgos que se introducen cuando los tratamientos no se asignan en forma aleatoria pueden ser considerables. Por ejemplo, Kenneth Schulz *et al.** examinaron 250 estudios con testigos y evaluaron la forma de asignar a los sujetos a los diversos grupos terapéuticos. Se consideró que un estudio tenía buena distribución aleatoria sólo si los sujetos se habían asignado al tratamiento a partir de algún generador de números al azar o alguna otra técnica similar. Se asumió que el método para asignar el tratamiento era incorrecto cuando los individuos se dividían de acuerdo con la fecha de inscripción al estudio (aun la alternancia de un tratamiento u otro), lo que podrían manipular los investigadores u otros participantes del estudio. Los autores encontraron que los tratamientos eran al parecer 41% mejores en los estudios con una distribución aleatoria deficiente respecto de aquellos en los que se habían aplicado técnicas estrictas de distribución aleatoria.

*K. F. Schulz, I. Chalmers, R. J. Hayes, D. G. Altman, "Empirical Evidence of Bias: Dimensions of Methodological Quality Associated with Estimates of Treatment effects in Controlled Trials," *JAMA* 273:408-412, 1995.

Por lo tanto, es muy importante llevar a cabo la distribución aleatoria por medio de un generador de números al azar, una tabla de dígitos aleatorios o algún otro método objetivo para prevenir la introducción de tendencias notorias en la evaluación del funcionamiento terapéutico.

¿Es ética la distribución aleatoria de las personas?

Tras concluir que el estudio clínico con distribución aleatoria constituye el único método para evaluar la utilidad de un tratamiento potencial, hay que hacer una pausa para discutir el dilema ético que algunas personas perciben al decidir si asignan el tratamiento de acuerdo con una tabla de números aleatorios. La respuesta más breve a este problema es que *si nadie sabe* qué tratamiento es mejor, no existe ninguna exigencia ética para emplear un tratamiento u otro.

En realidad, todas las terapias tienen sus defensores y detractores, de manera que es difícil encontrar un tratamiento potencial que suscite neutralidad al principio del estudio clínico. (Sin defensores, nadie estaría interesado en probarlo.) Por consiguiente, muchas veces los médicos, enfermeras y otros clínicos protestan porque, según ellos, algún paciente queda excluido de un tratamiento efectivo (esto es, la terapéutica en la que creen) sólo para dilucidar una interrogante científica. En ocasiones estas objeciones están bien fundadas, pero al considerarlas es importante preguntarse: *¿cuál es la evidencia que posee el defensor para demostrar que está en lo correcto?* Recuérdese que los estudios sin testigos y sin distribución aleatoria tienden a mostrar sesgos en favor del tratamiento. En su momento, el estudio con distribución aleatoria con testigos de Cobb *et al.*, sobre la ligadura de la arteria mamaria interna quizá pareció poco ético para los partidarios de la intervención puesto que era necesario privar a algunos individuos de los beneficios quirúrgicos potenciales. Sin embargo, evitaron al público el dolor y el gasto de un tratamiento inútil.

Estas genuinas inquietudes, así como los posibles intereses velados de las personas que proponen el procedimiento, se deben comparar con el daño y los costos posibles al someter al paciente a un tratamiento o procedimiento potencialmente inútil o nocivo. Lo mismo puede decirse de los estudios clínicos con distribución aleatoria y testigos de la derivación portocaval. Con la finalidad de concluir el estudio con distribución aleatoria es necesario evaluar en forma detallada *por qué* se considera que el tratamiento tiene cierto efecto.

Esta situación se complica aún más por el hecho de que una vez que algo se convierte en una práctica aceptada, es casi imposible evaluarla,

aunque sea resultado de la tradición y las creencias y la evidencia científica, por ejemplo el uso de las sanguijuelas. Para volver al tema con el que inició este libro, se sabe que la búsqueda de estudios de diagnóstico y tratamientos sin utilidad demostrada causa molestias, dolor y un gran gasto. Por ejemplo, a pesar de que la revascularización coronaria se ha convertido en una gran industria estadounidense, es constante la discusión acerca de los pacientes que más se benefician con la operación.

Otro tema al parecer más difícil es el siguiente: qué hacer cuando el estudio sugiere que el tratamiento es o no efectivo pero todavía no se acumulan suficientes casos para alcanzar la importancia estadística convencional, esto es, $P = 0.05$. No hay que olvidar (según el cap. 6) que la potencia de una prueba para identificar una diferencia de determinada magnitud aumenta con el tamaño de la muestra y conforme se incrementa también el peligro de concluir de forma equívoca que existe una diferencia entre ambos grupos terapéuticos (error α de tipo I). Recuérdese también que α es sólo el mayor valor de P que puede aceptarse y aún concluir que existe una diferencia entre los grupos de la muestra (en este caso, que el tratamiento ejerció cierto efecto). Por consiguiente, si las personas se oponen a continuar el estudio clínico hasta que se acumulan suficientes pacientes (y una potencia suficiente) para rechazar la hipótesis de la diferencia ausente entre los grupos terapéuticos con $P < 0.05$ (o $\alpha = 5\%$), lo único que dicen es que están dispuestos a concluir que existe una diferencia cuando P sea mayor de 0.05.* Dicho de otra forma, están dispuestos a aceptar el mayor riesgo de equivocarse en la aseveración de que el tratamiento fue efectivo cuando, en realidad, no lo ha sido puesto que consideran que los beneficios potenciales del tratamiento provocan que valga la pena continuar a pesar de la incertidumbre sobre su eficacia real. Visto de esta forma, los constantes debates sobre un estudio clínico se pueden concentrar en la interrogante real sobre la que se basan los desacuerdos: ¿qué tanta certeza se requiere de que la diferencia observada no se debe a la azar antes de concluir que el tratamiento en realidad dio origen a las diferencias observadas?

La respuesta a esta interrogante depende de la opinión y los valores personales, no de la metodología estadística.

*Cuando se examinan los datos a medida que se acumulan en un estudio clínico es posible enfrentar el mismo problema de comparaciones múltiples descrito en los capítulos 3 y 4. Por lo tanto, es importante utilizar técnicas (como la corrección de Bonferroni de los valores de P) que expliquen el hecho de que se observan los datos varias veces. Véase K. McPherson, "Statistics: The Problem of Examining Accumulating Data More than Once," *N. Engl. J. Med.*, **290**:501-502, 1974, y además los comentarios sobre el análisis secuencial en el pie de página al final del capítulo 6.

¿Siempre es necesario realizar un estudio clínico comparativo con distribución aleatoria?

No. Existen algunas raras ocasiones, como la introducción de la penicilina, en las que el tratamiento produce una mejoría tan notoria que no es necesario usar herramientas estadísticas para calcular la probabilidad de que los efectos observados se deban al azar.

Además, algunas veces la realidad médica impide la conducción de un estudio con distribución aleatoria. Por ejemplo, en el capítulo 11 se examinó una investigación sobre los efectos del trasplante de médula ósea sobre la supervivencia de los adultos con leucemia. Un grupo de individuos se sometió a un trasplante de médula ósea de un hermano compatible (aloinjerto) y el otro recibió médula extraída de ellos mismos antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia para el cáncer (autoinjerto). No todas las personas tienen un hermano compatible que sirva como donador del trasplante, así que era imposible asignar de manera aleatoria a los enfermos al tratamiento. No obstante, para reducir al mínimo los sesgos en este estudio, los clínicos trataron a los sujetos de la misma forma y equipararon a los pacientes en ambos grupos terapéuticos de acuerdo con otras características que pueden modificar el resultado. Esta situación es común en los protocolos clínicos; es importante asegurarse de que los individuos de los diversos grupos experimentales sean tan similares como sea posible cuando no se puede llevar a cabo una distribución aleatoria estricta.

Muchas veces también aparecen accidentes que obligan a evaluar de nueva cuenta la utilidad de un tratamiento aceptado. Por ejemplo, Ambroise Paré, cirujano militar francés, practicaba el tratamiento aceptado de las heridas por arma de fuego con aceite en ebullición. En 1536, durante una batalla en Italia, se le agotó el aceite y sólo pudo cubrir las heridas sin aplicar el tratamiento. Después de pasar una noche en vela, preocupado por los soldados que no habían recibido el tratamiento tradicional, se sorprendió de encontrarlos “sin el frenesí del dolor y descansados”, mientras que los combatientes que sí habían recibido el tratamiento convencional se hallaban febriles y atormentados por el dolor.* La historia no dice si Paré ideó entonces una propuesta para llevar a cabo un estudio clínico con distribución aleatoria y estudiar la utilidad del

*Este ejemplo fue tomado de H. R. Wulff, *Rational Diagnosis and Treatment*, Blackwell, Oxford, 1976. Este breve libro traza varios puentes entre las ideas que se han discutido y los procesos del pensamiento terapéutico diagnóstico.

aceite en ebullición en la terapéutica de las heridas por arma de fuego. ¿Habría sido necesario en la actualidad?

¿LA DISTRIBUCIÓN ALEATORIA ASEGURA LA OBTENCIÓN DE CONCLUSIONES CORRECTAS?

El estudio clínico con distribución aleatoria y testigos constituye el método más convincente para demostrar la utilidad de un tratamiento. ¿Es posible asumir que siempre suministra conclusiones correctas? No.

En primer lugar, como se describió en el capítulo 6, los estudios clínicos incluyen con frecuencia a muy pocos pacientes, insuficientes para tener la potencia necesaria que permita reconocer una diferencia verdadera.

En segundo lugar, si los investigadores exigen una $P < 0.05$ para concluir que los datos son inconsistentes con la hipótesis del efecto terapéutico ausente, 5% de los efectos “significativos desde el punto de vista estadístico” que encuentran se debe, en última instancia, al proceso de distribución aleatoria cuando, en realidad, el tratamiento no tuvo efectos, esto es, que la hipótesis nula es correcta. (Dado que los investigadores son más propensos a publicar hallazgos positivos que negativos, más de 5% de los resultados notificados probablemente se debe al azar y no a los tratamientos.) Esto significa que conforme se realicen más pruebas, más aseveraciones incorrectas se acumulan. Cuando se recoge un conjunto de datos y se los subdivide varias veces hasta formar grupos cada vez más pequeños con fines comparativos, se “encuentra” a menudo una diferencia que se debe a las variaciones aleatorias y no al efecto terapéutico real.

La mayor parte de los estudios clínicos, sobre todo los de las enfermedades crónicas como la arteriopatía coronaria o la diabetes, está diseñada para responder a una sola pregunta amplia que trata sobre el efecto que ejercen diversos tratamientos sobre la supervivencia. Estos estudios representan un trabajo y un gasto considerables y proporcionan numerosos datos y los investigadores están casi siempre más interesados en recoger tanta información (y en tantas publicaciones) como sea posible. Como resultado, la muestra suele dividirse en varios subgrupos con base en una serie de variables potenciales pronósticas y los subgrupos se comparan en cuanto a la variable resultante de interés (las más de las veces la supervivencia). Esta técnica suministra inevitablemente uno o más subgrupos de pacientes en quienes el tratamiento es efectivo. Por ejemplo, el estudio clínico con distribución aleatoria, prospectivo y con testi-

gos de la *Veterans Administration** sobre revascularización coronaria no logró identificar una diferencia entre la intervención y el tratamiento médico en el grupo de estudio, pero observó que la operación mejoraba la supervivencia en los individuos con arteriopatía coronaria izquierda (afección de una arteria específica, la coronaria principal izquierda). Esta conclusión repercutió en grado considerable sobre los médicos, que ahora la recomiendan para sus pacientes.

Es importante tener cautela al interpretar estos hallazgos, en particular cuando se acompañan de valores relativamente grandes de *P* (en el orden de 5%, en comparación con 1%).

Para demostrar las dificultades originadas al examinar a subgrupos de pacientes en un estudio clínico comparativo con distribución aleatoria, Kerry Lee *et al.*,[†] reunieron a 1 073 sujetos con arteriopatía coronaria que recibían tratamiento médico en la *Duke University* y se los distribuyó al azar en dos grupos. *El tratamiento se asignó al azar.* Por lo tanto, si las muestras son representativas, no se esperaría encontrar ninguna diferencia sistemática entre ambos grupos. En realidad, cuando se comparó a ambos grupos respecto de la edad, el sexo, los antecedentes médicos, los datos electrocardiográficos, el número de arterias bloqueadas o el patrón de la contracción cardíaca, mediante los métodos descritos en este libro, no se reconocieron diferencias significativas entre los dos grupos, con excepción del patrón de contracción del ventrículo izquierdo. Este resultado no es sorprendente, dado que ambos grupos se crearon tras dividir al azar a un solo grupo para formar dos muestras. Más importante aún, casi no se identificaron diferencias en el patrón de supervivencia de los dos grupos (fig. 12-1A). Hasta ahora, esta situación es análoga a la de un estudio clínico con distribución aleatoria diseñado para comparar dos grupos que reciben tratamientos distintos.

Como ya se señaló, después de tomarse la molestia de recolectar estos datos, los investigadores están interesados por lo general en examinar a varios subgrupos para comprobar si es posible establecer alguna distinción más sutil que les ayude a atender a cada paciente según las circunstancias específicas de cada caso. Para simular este proceso, Lee *et al.*, subdividieron (el término estadístico es *estratificaron*) a los 1 073

*M. Murphy, H. Hultgren, K. Detre, J. Thomsen, y T. Takaro, "Treatment of Chronic Stable Angina: A Preliminary Report of Survival Data of the Randomized Veterans Administration Cooperative Study," *N. Engl. J. Med.*, **297**:621-627, 1977.

†K. Lee, F. McNeer, F. Starmer, P. Harris, y R. Rosati, "Clinical Judgment and Statistics: Lessons from a Simulated Randomized Trial in Coronary Artery Disease," *Circulation*, **61**:508-515, 1980.

pacientes en seis subgrupos, según fuera el número de coronarias bloqueadas (una, dos o tres) y si la contracción del ventrículo izquierdo era normal. Además, subdividieron a estas seis entidades en subgrupos a partir del antecedente de insuficiencia cardíaca. Analizaron los datos de supervivencia de los 18 subgrupos ($6 + 12$) por medio de las técnicas descritas en el capítulo 11. Este análisis reveló, entre otras cosas, una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ($P < 0.025$) en la supervivencia en los dos grupos de pacientes con arteriopatía triple y un patrón de contracción anormal (fig. 12-1B). ¿Cómo puede suceder esto? Después de todo, la *distribución aleatoria fue el tratamiento*.

Este resultado es otro aspecto del problema de las comparaciones múltiples descrito en los capítulos 3 y 4. Sin contar con la prueba inicial de la hipótesis global según la cual la supervivencia en las dos muestras originales no difiere, Lee *et al.*, llevaron a cabo 18 comparaciones de los resultados. Por consiguiente, según la desigualdad de Bonferroni, la probabilidad de obtener un resultado significativo desde el punto de vista estadístico con $P < 0.05$, por azar, no es mayor que $18(0.05) = 0.90$.* El resultado de la figura 12-1B es un ejemplo de este hecho. Cuando la muestra total de pacientes en un estudio clínico se subdivide en varios subgrupos y el tratamiento se compara en estos subgrupos, es necesario interpretar los resultados de estas comparaciones con cautela, en especial cuando los valores de P son relativamente grandes (alrededor de 0.05, al contrario de 0.001).

Una manera de resolver este problema consiste en aplicar la desigualdad de Bonferroni (de manera similar a los procedimientos realizados en los capítulos previos) y exigir que el valor de la prueba estadística exceda el valor crítico $P = \alpha_T/k$; empero, este método es demasiado conservador cuando el número de comparaciones es grande.

*Cuando las pruebas son numerosas, la desigualdad de Bonferroni exagera la probabilidad verdadera de cometer un error de tipo I. Además, incrementa la probabilidad de cometer un error de tipo II. Si se efectúan las comparaciones de k a cada nivel de significación α , el riesgo total de cometer un error de tipo I es:

$$\alpha_T = 1 - (1 - \alpha)^k$$

En el caso de 18 comparaciones con $\alpha = 0.05$, la probabilidad total de obtener $P < 0.05$ cuando menos una vez al azar es de:

$$\alpha_T = 1 - (1 - 0.05)^{18} = 0.60$$

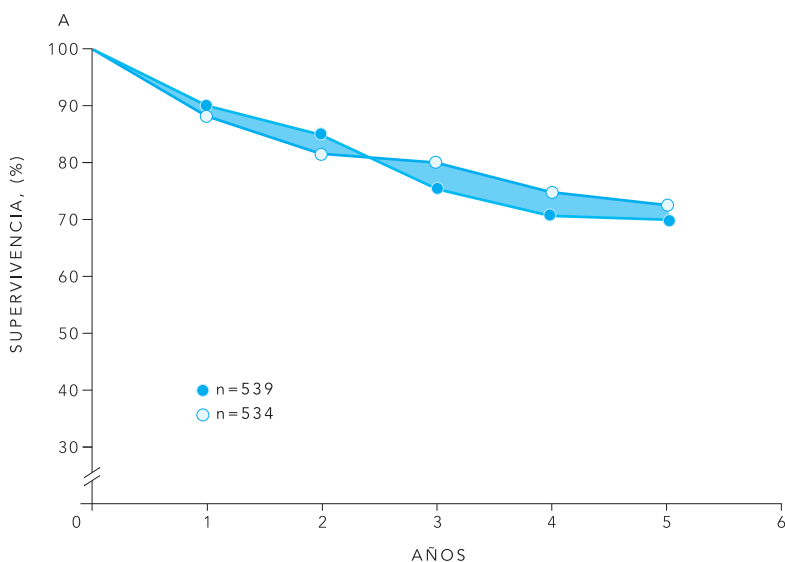


Figura 12-1 A, supervivencia de 1073 sujetos con arteriopatía coronaria sometidos a tratamiento médico divididos al azar en dos grupos. Como es de esperarse, no existen diferencias evidentes. **B**, supervivencia en los dos grupos de pacientes que aparecen en el panel **A** con arteriopatía coronaria triple y función anormal del ventrículo izquierdo. Ambos grupos se seleccionaron al azar y recibieron el mismo tratamiento médico. La diferencia es significativa desde el punto de vista estadístico ($P < 0.025$) si no incluye una corrección de Bonferroni para el hecho de que varias hipótesis se probaron aunque el único tratamiento se asignó al azar a dos grupos. (Los datos del panel **A** provienen del texto de K. Lee, J. McNeer, C. Starmer, P. Harris, y R. Rosati, "Clinical Judgment and Statistics: Lessons from a Simulated Randomized Trial in Coronary Artery Disease," *Circulation*, **61**:508–515, 1980, y de la comunicación personal con el Dr. Lee. El panel **B** se reprodujo a partir de la figura 1 del mismo artículo. Con autorización de la American Heart Association, Inc. Las curvas de supervivencia son uniformes por el gran número de fallecimientos en todos los casos).

Otro método es recurrir a las técnicas estadísticas más avanzadas que permiten visualizar todas las variables de forma simultánea en lugar de una sola a la vez. (Estos métodos, llamados *análisis de variables múltiples*, son generalizaciones de la regresión lineal y rebasan el alcance de este libro.[†]) En realidad, si bien los pacientes en los dos grupos

[†]Para mayores detalles sobre los métodos de variables múltiples, véase S. A. Glantz y B. K. Slinker, *Primer of Applied Regression and Analysis of Variance* (2a. ed), McGraw-Hill, New York, 2001.

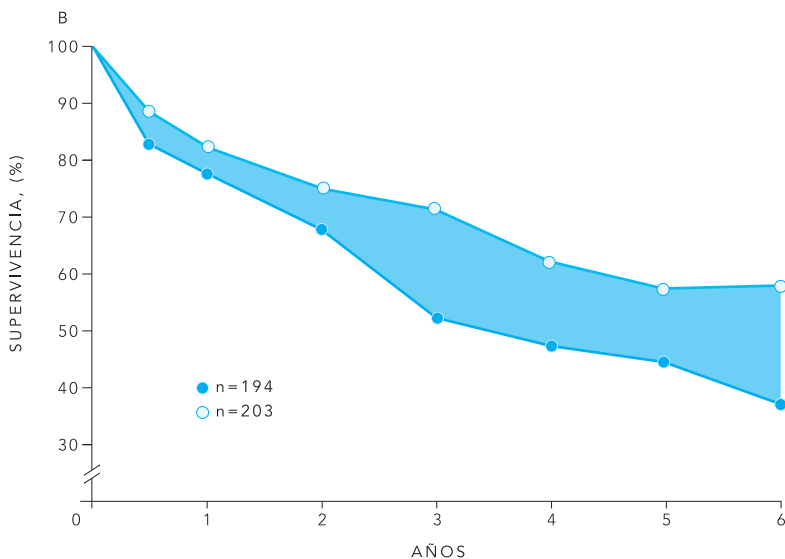


Figura 12-1 (continúa)

con distribución aleatoria no mostraban diferencias al examinar sus características basales una a una, cuando Lee *et al.*, las estudiaron en conjunto el análisis estadístico demostró que uno de los grupos terapéuticos con arteriopatía triple y una contracción anormal se encontraba más enfermo que el otro; y cuando estas diferencias se tomaron en cuenta, ya no se identificó una diferencia en relación con la supervivencia de ambos grupos.

Este ejercicio ilustra una regla general importante para cualquier análisis estadístico: el experimento se debe diseñar para *reducir al mínimo el número total de pruebas estadísticas necesarias para comprobar las hipótesis*.

Otra manera en que la aplicación correcta de una prueba estadística de una hipótesis (desde el punto de vista aritmético) arroja conclusiones poco confiables es su utilización *después del hecho*. Los métodos para comprobar hipótesis empiezan al suponer que las muestras se obtuvieron a partir de la misma población (hipótesis nula). Sin embargo, no es raro llevar a cabo un estudio clínico —o cualquier otro experimento—

para responder una interrogante y luego advertir un patrón interesante en los datos, por completo independiente de la razón original del estudio. Desde luego, este patrón puede sugerir una investigación ulterior. Incluso puede ser lo suficientemente notable para llevar a concluir que existe en verdad una relación. *Sin embargo*, no es justo dar la vuelta y aplicar una prueba estadística para obtener un valor de P una vez que ya se ha observado que tal vez existe una diferencia. La tentación de hacerlo es intensa y, aunque origina valores impresionantes de P , los resultados no suelen ser relevantes.

PROBLEMAS CON LA POBLACIÓN

En la mayor parte de los experimentos de laboratorio e investigaciones realizadas por medio de encuestas, incluidas las investigaciones de mercadotecnia y las encuestas políticas, es posible definir y ubicar con claridad a la población de interés y luego ordenarla para extraer una muestra aleatoria adecuada. Pese a ello, en la investigación clínica la muestra casi siempre debe obtenerse a partir de pacientes y voluntarios que se encuentran en centros médicos y que están dispuestos a participar en el proyecto. Este factor impide interpretar el estudio como si la población fuera un todo.

En general, la investigación médica realizada en seres humanos se efectúa en individuos que acuden a las clínicas de los hospitales académicos o están hospitalizados en los centros médicos universitarios. Sin embargo, estos grupos de individuos no son en realidad típicos de la población como un todo, ni siquiera de la población de enfermos. La figura 12-2 muestra que, de 1 000 sujetos en Estados Unidos, sólo ocho se admiten en un hospital en un determinado mes y *menos de uno* se refiere a un centro médico académico. Muchas veces se trata de la persona que está dispuesta a participar en un protocolo de investigación clínica. Con frecuencia la población de interés consta de sujetos con problemas complejos que obligan a su traslado a un centro médico académico; en estos casos, una muestra comprendida por este tipo de individuos representa a la población de interés. No obstante, como se observa en la figura 12-2, una muestra de individuos obtenida (incluso en forma aleatoria) a partir de los pacientes hospitalizados en un centro médico universitario no se puede considerar representativa de la población total. Es importante tomar en consideración este hecho al evaluar el informe de una investiga-

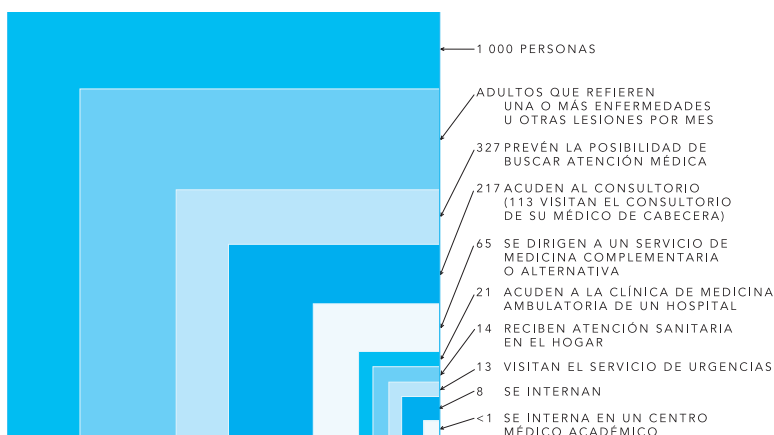


Figura 12-2 Recuento de las personas en Estados Unidos que manifiestan alguna enfermedad y reciben distintos tipos de atención médica. Menos de uno por cada 1 000 se interna en un centro médico académico. (Tomado de la fig. 2 de L. A. Green, et al., "The Ecology of Medical Care Revisited," N. Engl. J. Med. **344**:2021-2025, 2001. Con autorización.)

ción para decidir en qué población (esto es, en quienes) se pueden generalizar los resultados.

Además de que las personas que reciben tratamiento en los centros médicos académicos no representan en verdad al espectro verdadero de enfermedad en la comunidad, existe otra dificultad puesto que los pacientes hospitalizados no representan a una muestra aleatoria de la población en general. A menudo los investigadores concluyen sus estudios sobre la relación entre diversas enfermedades con base en sujetos hospitalizados (o pacientes que buscan atención médica ambulatoria). En general, las diversas enfermedades dan origen a distintos índices de hospitalización (o consulta médica). A menos que se tenga una precaución extrema al analizar los resultados de estos estudios para asegurar que existe la misma posibilidad de incluir cualquier tipo de enfermedad, es probable que la relación aparente (o falta de relación) entre diversos padecimientos y síntomas se deba al índice diferencial con el que buscan atención los enfermos (o mueren, en el caso de un estudio de necropsias), no a la relación verdadera de las enfermedades. Este problema se

denomina *falacia de Berkson* por el estadístico que identificó por primera vez este problema.*

CÓMO MEJORAR LAS COSAS

El pensamiento estadístico para arribar a conclusiones en la práctica clínica y las ciencias biomédicas es mucho más que memorizar tan sólo unas cuantas fórmulas y buscar los valores de P en las tablas. Al igual que cualquier otra tarea del ser humano, la aplicación de las técnicas estadísticas y la interpretación de los resultados exigen visión, no sólo en cuanto a las técnicas estadísticas sino también en relación con la interrogante clínica o científica que debe responderse. Como se describe en el capítulo 1, la importancia de estos métodos seguirá en aumento a medida que las presiones económicas crezcan en busca de evidencia que justifique que las técnicas diagnósticas y los tratamientos valen el costo que cada paciente y la sociedad pagan. Los argumentos estadísticos desempeñan una función relevante en muchas de estas discusiones.

Sin embargo, los aspectos estadísticos de la mayor parte de las investigaciones médicas los supervisan investigadores que apenas conocen las pruebas de la t (y, quizá, de las tablas de contingencia), sin importar cuáles sean la naturaleza del diseño experimental y los datos. Puesto que los clínicos saben mejor que nadie la finalidad que quieren establecer y son los que infieren las conclusiones, deben ser los primeros en analizar los resultados. Infortunadamente, esta tarea casi siempre la debe efectuar el técnico de laboratorio o el asesor estadístico, que no comprenden en realidad la interrogante ni los datos recolectados.

Este problema se agrava porque los investigadores acuden con frecuencia a la clínica o el laboratorio y recogen datos antes de pensar con claridad la pregunta que desean responder. Como resultado, una vez que se recolectan los datos y los clínicos buscan un valor de P (a menudo bajo la presión de una fecha límite para entregar el resumen en una junta

*J. Berkson, "Limitations of the Application of Fourfold Table Analysis to Hospital Data," *Biometrics*, 2:47-53, 1946. Para mayores detalles (y menos tecnicismos) sobre la falacia de Berkson, véase D. Mainland, "The Risk of Fallacious Conclusions from Autopsy Data on the Incidence of Diseases with Applications to Heart Disease," *Am. Heart J.*, 45:644-654, 1953. Para un ejemplo sobre la forma como las diferencias entre los pacientes de determinada clínica, los pacientes hospitalizados y los individuos de la comunidad pueden alterar las conclusiones de un estudio intrahospitalario, véase H. Muench's comments (*N. Engl. J. Med.*, 272:1134, 1965) en H. Binder, A. Clement, W. Thayer, y H. Spiro, "Rarity of Hiatus Hernia in Achalasia," *N. Engl. J. Med.*, 272:680-682, 1965.

científica) advierten que los valores de P se acompañan de *pruebas estadísticas de la hipótesis* y que para comprobar una hipótesis primero se requiere tener una. Resulta sorprendente observar que muy pocos estudiosos definen de forma minuciosa una hipótesis al comienzo de una investigación; sólo 20% de los protocolos que aprueba el comité de investigación en seres humanos en un centro sanitario de importancia posee hipótesis claras.*

Como ya se describió en este capítulo, la hipótesis (representada en el tipo de experimento) y la escala de medición establecen el método estadístico a utilizar. Sustentados en una hipótesis clara, es relativamente fácil diseñar un experimento y definir el método de análisis estadístico que debe aplicarse antes de recoger datos. La técnica más sencilla consiste en elaborar una tabla que contenga la información antes de recolectarla, si se presupone que están disponibles las cifras, para luego establecer el método de análisis. Este ejercicio asegura que después de gastar y tomarse la molestia de recolectar los datos, sea posible analizarlos.

Aunque esta técnica parece evidente, muy pocas personas la observan. Por lo tanto, muchas veces surgen problemas cuando debe calcularse el valor de P , puesto que el diseño experimental no se ajusta a la hipótesis —que al final se expresa cuando el estadístico tenaz lo exige— o el diseño no se adecua al paradigma relacionado con una de las pruebas estadísticas de la hipótesis. (Este problema es mayor al tratar con diseños experimentales más complejos.) Ante un investigador desesperado y el deseo de ayudar, el asesor estadístico intentará remediar las cosas, propondrá un análisis de un subgrupo de los datos, escogerá métodos menos potentes o sugerirá que el investigador utilice sus datos para comprobar otra hipótesis (esto es, preguntarse otra cosa). Si bien estos pasos sirven para terminar el resumen o el manuscrito a tiempo, no fomentan las investigaciones clínicas y científicas eficaces. Serían prevenibles estos frustrantes problemas con facilidad si el investigador pensara la manera de analizar los datos *al principio* y no al final del proceso. Desafortunadamente, la mayoría no lo hace.

El resultado es el que se ha obtenido a lo largo de este libro. Por lo tanto, ahora será difícil considerar valiosos sin más los datos publicados o presentados en conferencias clínicas y científicas.

*Para mayores detalles sobre este problema y la función de la investigación en seres humanos en su solución, véase M. Giammona y S. Glantz, "Poor Statistical Design in Research on Humans: The Role of Committees on Human Research," *Clin. Res.*, **31**:571-577, 1983.

Al evaluar la fuerza de un argumento en favor o en contra de una hipótesis terapéutica o científica, ¿qué es lo que debe buscarse? El investigador debe establecer con claridad lo siguiente:*

- *La hipótesis (de preferencia, la hipótesis nula específica que se analiza desde el punto de vista estadístico).*
- *Los datos utilizados para comprobar esa hipótesis y la técnica usada para recolectarlos (incluida la técnica de distribución aleatoria).*
- *La población que representa la muestra.*
- *La técnica estadística empleada para evaluar los datos e inferir las conclusiones.*
- *La potencia del estudio para identificar un efecto específico, sobre todo si la conclusión es “negativa”.*

Como ya se describió en extenso en el capítulo 1, rara vez se observa este ideal. Sin embargo, en general, cuanto más se acerquen a él un artículo o una presentación, más conscientes estarán los autores del valor estadístico de su trabajo y más confiables serán las conclusiones.

Cuando un artículo omite las técnicas utilizadas para obtener “los valores de P ” o incluye aseveraciones sin significado como “se utilizaron las técnicas estadísticas tradicionales” debe desconfiarse de inmediato.

Por último, la ética y la validez científica se entrecruzan, en particular en relación con los seres humanos y los animales. Cualquier experimento que arroja resultados desconcertantes o incorrectos por errores metodológicos que pueden evitarse, sean de tipo estadístico o de otra clase, es poco ético. Pone a los sujetos de forma innecesaria en peligro, dado que no se toman las precauciones mínimas para protegerlos de cualquier riesgo de lesión, molestia y, en el caso de los seres humanos, inconveniencia. Además, con frecuencia se desperdicia tiempo y dinero al tratar de reproducir o refutar los resultados erróneos. Por otro lado, estos resultados se pueden aceptar sin realizar un análisis ulterior, lo que tiene efectos adversos no sólo sobre el trabajo de la comunidad científica sino también sobre el tratamiento de los pacientes en el futuro.

*En realidad, algunas revistas han intentado formalizar el modo de publicar los resultados de los estudios clínicos con distribución aleatoria y testigos. Para mayores detalles sobre un grupo de modelos, véase The Standards of Reporting Trials Group, “A Proposal for Structured Reporting of Randomized Controlled Trials,” *JAMA* 272:1326-1331, 1994.

Desde luego, un estudio bien diseñado y analizado no garantiza en todos los casos que la investigación tenga una técnica innovadora y profunda u otras veces ni siquiera vale la pena someter a los sujetos al riesgo como parte del proceso de recolección de datos. Sin embargo, incluso para una duda importante, no resulta ético arriesgar a las personas para obtener datos en un estudio mal diseñado cuando se puede evitar esta situación de forma simple con algunos conocimientos técnicos (como los incluidos en este libro) y una planeación más detallada.

¿De qué forma se puede mejorar esta situación?

No debe permitirse un pensamiento estadístico descuidado, como tampoco un pensamiento clínico o científico poco riguroso. Hay que enviar cartas al editor y preguntar en clase, al pasar visita o durante las reuniones. Cuando alguien señale que no conoce la manera como obtuvo el valor de P , debe señalársele que es difícil estar seguros del significado de sus resultados. Muy probablemente no podrá objetar esa observación.

Lo principal es contribuir al fondo de conocimientos científicos y clínicos y tomar el tiempo necesario para hacer bien las cosas.

Índice

La *n* después de un número de página se refiere a un pie de página.

A

Absoluto, reducción del riesgo, 164*n*

Aceite en ebullición para heridas por arma de fuego, 454

Acetilsalicílico, ácido, para prevenir la trombosis, 142-145, 146-147, 150-151, 235-236, 246

A ciegas, 25, 26

Acumulado, cálculo de la varianza, definición, 81

intervalo de confianza para la diferencia de medias, 220-222

para líneas de regresión, 279

para proporción, 137-138

Adenosina, trifosfato de (ATP), 67

Adherencias, 408-409

Adulto, leucemia del, trasplante de médula ósea como tratamiento, 429-436, 454

Agotamiento, 70

Ajuste óptimo. *Véase* Regresión lineal

Aleatoria, muestra, definición, 21

desviación estándar, 3

ejemplo, 22-23

estratificada, 24

marco, 23-24

media, 31

población, características de, 30

probabilidad de, 21

selección. *Véase* Aleatorios,

generador de números

sesgos, 24, 24*n*

simple, 23-24

técnica, 21-22

Aleatorios, generador de números, 22-23

tabla de números, 22

Aleatorización, asegurar una conclusión correcta, 455-456

consecuencias éticas, 452-454

descripción de la técnica en los artículos, 464

- necesidad, 445, 447
- para reducir sesgos, 451-452
- significado, 447
- tabla de números aleatorios, 22
- técnica, 451-452
- Aleatorizado, estudio clínico. *Véase también* Aleatorización
- análisis repetidos, 216
- aspectos prácticos, 29, 447
- comparado con un estudio no aleatorizado, 29
- definición, 29
- ejemplos, 29, 142-143, 375, 447, 454-460
- estudios piloto, 214
- método de elección para evaluar un tratamiento, 29, 29n
- patrones comunes, 451
- potencia de, 215-216
- resultados negativos, 216-217
- sesgos y, 451
- tamaño de la muestra, 199-200
- Aloinjerto y autoinjerto, 429-436, 454
- Analgesia, 170
- Análisis de la varianza. *Véase también* t , prueba, emparejada; t , prueba, no emparejada
- clase de procedimientos, 40
- comparaciones múltiples, 111-117, 352-353
- cuadrado medio, 338
- cuándo utilizar, 363
- dentro de grupos, de sumas de los cuadrados, 335
- de varianza, 46
- división de sumas de los cuadrados, 339-340
- ejemplos, 56-67, 88-92, 331-338
- entre grupos, de sumas de los cuadrados, 335, 339
- de varianza, 47, 337-338
- F , 48-56, 335, 340
- factor único, 55
- fórmulas de cómputo, 467
- función de la potencia, 472-480
- grados de libertad, 55, 337
- hipótesis nula, 40, 330
- limitaciones, 363
- medidas repetidas. *Véase* Medidas repetidas, análisis de la varianza
- método, basado en rangos. *Véase* Kruskal-Wallis, estadística general, 41-45, 330-331
- paramétrico, 43-45
- notación en términos de sumas de los cuadrados, 331-338
- potencia, 204-206
- presuposiciones, 42-43, 55, 363
- prueba,
 - de Dunnett para aislar diferencias, 113-117, 353
 - emparejada de la t , 321, 322-325
 - de Holm-Sidak para aislar diferencias, 104-105
 - no emparejada de la t . *Véase* t , prueba, no emparejada
 - de la t , 88, 92-94, 324-325
 - de Bonferroni para aislar diferencias, 98-100, 112-113, 353
 - de Holm para aislar diferencias, 101-104, 113, 352-353
 - de Student-Newman-Keuls para aislar diferencias, 106-110, 353
 - de Tukey para aislar diferencias, 110-111, 353
- suma total de los cuadrados, 339
- tabla, 340-341
- tamaño de la muestra, 204-206
- tratamiento de la suma de los cuadrados, 333-337
- un sentido, 55, 467

Anestesia para operación de corazón
abierto, 60-64, 88, 91-92,
127, 136, 140-141, 147-
148, 149-150, 203, 210,
234-235

Angina de pecho, 401-405

Antiasmáticos y endotoxina, 348-352,
399-400

Antibióticos, prescripción, 241-242
uso incorrecto, 409

Apetito, pérdida de, 360-361

Área bajo la curva (para definir el
valor crítico de una
prueba estadística), 51-55

Arterial, función, 315-316

Artritis reumatoide, 281-285

Asimétrica, distribución, 17, 19

Atención médica, costos, análisis y
medicamentos,
aplicación, 406-408

ancianos, 441-442

bioestadística y, 3-5

calidad y, 300

desenlace y, 141

gasto en servicios, 2-3

hospitalización, 4, 406-408

magnitud, 2

prescripciones incorrectas, 241

publicaciones médicas equivocadas,
9

tratamientos, 462

distribución de recursos, 4

eficacia clínica, 4

ejemplos, 4

evaluación, 2

medicina basada en evidencias, 3-5

pacientes hospitalizados, 460-
461

participación de los médicos, 5

Autoinjerto y aloinjerto, 429-436, 454

Autoría, 172-173

autores, fantasma, 172

honorarios, 172

B

β , error. Véase Tipo II, error

Bayes, regla de, 119*n*, 119-120

Bayes, toma de decisiones según,
interpretación de los
valores de *P*, 120*n*
procedimiento, 119, 121

Berkson, falacia de, 462

Bernoulli, pruebas de, 136

Binomial, distribución, 135*n*, 242,
242*n*

Bland-Altman, prueba de, calibración
con, 305-310
correlación, comparada con, 305-
306
cuándo aplicarla, 446
descripción, 305-306
ejemplo, 306-310

Bonferroni, prueba de la *t* (o
corrección de Bonferroni)
análisis de la varianza con
mediciones múltiples, 353
base de la técnica de comparaciones
múltiples, 98-100, 111
comparaciones múltiples, 111, 112-
113
comparada con, error exacto de tipo
I, 459, 459*n*
prueba de Dunnett, 117
prueba de Holm-Sidak, 104-105
prueba de la *t* de Holm, 101-104,
113
prueba de Student-Newman-
Keuls, 106-109, 111
criterios de rechazo, 102-104
definición, 98-100
desigualdad, 98-99, 104-105
ejemplos, 100-101, 158, 390-392
grupo testigo, 112-113, 117
para prueba no emparejada de la *t*, 98
prueba de la suma de los rangos de
Mann-Whitney, 386-388

- pruebas de datos acumulados, 453*n*
- subdivisión de la tabla de contingencia, 156-158
- Bucal, cáncer, 318-319
- C**
- Cálculo de la proporción a partir de la muestra, presuposiciones de base, 136
- Calidad, de la atención, 300-301
 - de la evidencia, 241
 - de vida, 141
- Cáncer, boca, 318-319
 - mama, 168-170, 247, 354-356
 - pediátrico, 442-443
 - pulmonar, 27-28, 440-441
 - renal, 176-177
- Cardíaca, frecuencia, variabilidad, 358
- Cardiopatía, metaanálisis, 238-240
 - tabaquismo secundario y, 27-28, 238-240
- Casos, definición, 57
 - testigos y, 57-58
- Casos y testigos, estudio de, cálculo, 166-167
 - cociente de posibilidades y, 166-168
 - definición, 166
 - ejemplo, 168-170
 - estudio prospectivo o, 166-167
 - identificación, 166
- Causalidad, regresión y, 257
 - relación y, 257
- Ciego, estudio. Véase A ciegas
- Clínico, estudio. Véase también
 - Aleatorizado, estudio clínico
 - conclusiones negativas, 236, 237
 - entre dos variables nominales, 163
 - estudios, epidemiológicos, 163, 164
 - prospectivos, 29, 163-166
 - medidas del resultado, 141
 - muestras clasificadas, 24
 - origen de los datos excluidos, 414
- Cociente de posibilidades, cálculo, 166-167, 169
 - ejemplo, 168-170, 247
 - error estándar, 245-246
 - estudio de casos y testigos, 166-168
 - fórmula, 166
 - hipótesis nula, 168
 - intervalos de confianza, 168*n*, 245-246
 - ji cuadrada, 170
 - logaritmo natural, 245
 - potencia para, 211-212
 - riesgo relativo, comparación, 168*n*
 - tamaño de la muestra, 211-212
- Coefficiente de determinación, 291
- Cohortes, estudios de, 166*n*
- Colesterol y ejercicio, 68
- Columna vertebral, fracturas, 69-70
- Comité de investigación en seres humanos y control de la calidad estadística, 463*n*
- Complicaciones, índices, 242-244
- Confianza, 227-229
 - intervalo, cociente de posibilidades, 168*n*, 245-247
 - comprobación de hipótesis, 220, 229-231, 274-275
 - curva de supervivencia, 424-426
 - definición, 219-220, 224
 - diferencia, de la media de población, 221-222, 222*n*, 231-233
 - de proporciones, 233-234
 - diseños experimentales y, 445
 - ejemplos, 223-227, 234-236, 241-242, 273
 - intersección, 273
 - línea de medias, 274-275
 - media, 222, 222*n*, 231-232
 - mediana, 378*n*
 - observación en regresión, 275-276

- pendiente, 273
 - población, 231-233
 - potencia, 222*n*
 - presuposición de una distribución normal, 222
 - proporción, 240-243
 - regresión, 274-275
 - riesgo relativo, 168*n*, 245-247
 - significado, 221-222, 227-229
 - supeditado a la muestra, 224, 226-227
 - Contingencia, corrección. *Véase también* Yates, corrección, para continuidad
 - cociente de posibilidades, 166-168
 - efecto, 152
 - prueba, de la suma de los rangos de Mann-Whitney, 373
 - de la *z*, 139
 - de rangos con signos de Wilcoxon, 383
 - requisito, 139
 - riesgo relativo, 164-166
 - tabla de contingencia 2×2 , 152
 - Contingencia, tabla. *Véase también* Ji cuadrada; Fisher, prueba exacta; McNemar, prueba; Cociente de posibilidades; Riesgo relativo
 - cociente de posibilidades, 166-168
 - comparación de proporciones observadas y, 152-154
 - con más de dos tratamientos o resultados, 152-154
 - cuándo aplicarla, 445-446
 - datos emparejados, 355
 - definición, 146
 - ejemplos, 148-154, 157-158
 - grados de libertad, 151
 - ji cuadrada y prueba exacta de Fisher, 158-163
 - limitaciones para utilizar la ji cuadrada, 151
 - potencia, 212-213
 - resumen del procedimiento, 154
 - riesgo relativo y, 164-166
 - subdivisión, 156-158
 - tamaño de la muestra, 212-213
 - Coronaria, revascularización, 455-459
 - Correlación, coeficiente de. *Véase también* Pearson, coeficiente de correlación de producto-momento; Spearman, coeficiente de correlación por rangos
 - cálculo, 289-292
 - características generales, 285-290
 - coeficiente de determinación y, 291
 - fuerza de relación, 253
 - no paramétrica. *Véase* Spearman, coeficiente de correlación por rangos
 - Costo, atención médica. *Véase* Atención médica, costos
 - errores estadísticos, 7-9, 462-465
 - Cuadrado de la media, 336
 - análisis de la varianza con medidas repetidas, 347
 - Cuadrados mínimos, análisis. *Véase* Regresión lineal
- D**
- Datos, recolección. *Véase* Recolección de datos
 - Decisiones, bayesianas, 119, 121
 - clínicas, 119-121
 - estadísticas, 119-121
 - metaanálisis, 238-240
 - Deficiente, supervisión del análisis estadístico, 462
 - Dentro de los grupos, suma de los cuadrados, 335
 - varianza, 46

- Dependiente, variable, 257
- Derivación, 142
- Descendente, técnica, 104*n*
- Desconcertante, variable, control, 28*n*
definición, 28
ejemplo, 27-28
estudios de observación, 27-28, 57
- Descriptivas, estadísticas, 8-9, 56*n*
- Desenlace variable, 141
- Desorganizado, pensamiento, 462-463, 465
- Desviación estándar (SD), calculada a partir de la muestra, 21, 30-31
comparada con el error estándar de la media, 35-38
intervalo de confianza para la población a partir de la observación muestra y, 248-2541
población, 11, 15, 129-131
respecto de la línea de regresión, 267-268, 291-292
una diferencia o suma, 77-80
una población con o sin cierto atributo, 134-135
- Diabetes, 56-60, 67, 88, 314-315, 319-320, 410
y disfunción eréctil, 316-317
- Diálisis, 142
- Difenilos policlorados (PCB), efectos sobre la salud, 39, 313-314
- Dioxina, 173-174
- Distensión gástrica y apetito, 360-361
- Distribución, asimétrica, 17-19
F, 48-51, 55-56
forma, 13
ji cuadrada, 149-150
método libre, 365. *Véase también*
No paramétrico, método normal. *Véase* Normal, distribución parámetros, 13
de población, 12-13
T, 364-365
t, 85-86
W, 379-380, 382-383
- División de sumas de los cuadrados y grados de libertad,
para análisis de la varianza, 339-341, 342
con medidas repetidas, 342-347
- Doble ciego, estudio, 329, 375. *Véase también* A ciegas
estudio clínico, definición, 143
ejemplo, 143-145
mecanismo para realizar, 143-144
sesgos y, 26, 142-143, 329, 447
- Dos colas, prueba, comparada con la prueba de una cola, 86, 190-192
valores críticos, tabla, 90-91
- Dunn, prueba de. *Véase también* *Q* de Dunn
comparaciones múltiples no paramétricas, 390-400
comparada con la prueba, de Dunnett, 390-405
de Student-Newman-Keuls, 390
- Dunnett, prueba de, análisis de la varianza con medidas repetidas y, 353
comparaciones múltiples con un solo testigo, 113, 116-117
después, de análisis de la varianza, 113-117
de la estadística de Kruskal-Wallis, 390
de la prueba de Friedman, 401
no paramétrica, 390-392
- E**
- Ecocardiografía para evaluar la insuficiencia mitral, 306-310

- Efecto terapéutico, magnitud,
 identificación necesaria,
 214
 potencia y, 193-194, 195-196, 199
- Eficacia de las técnicas médicas, 2-3,
 7-8
- Ejemplos. *Véase también cada prueba estadística*
- aceite en ebullición para heridas por
 arma de fuego, 454
- ácido acetilsalicílico para prevenir
 trombosis, 142-145, 146-
 147, 150-151, 163-164,
 235-236, 246
- adherencias posquirúrgicas, 408-409
- agotamiento, 70
- analgésia, 170
- análisis de laboratorio y calidad de
 la atención, 300
- anestesia para operación de corazón
 abierto, 60-64, 88, 91-92,
 127, 136, 140-141, 147-
 148, 149-150, 203, 210,
 234-235
- angina de pecho, 401-405
- antiasmáticos y endotoxinas, 348-
 352, 399-400
- antibióticos, 409
- artículos con errores estadísticos,
 7-9, 159-162
- autoría, 172-173
- aves como mascotas, 27-28
- cáncer, de boca, 318-319
 de mama, 168-170, 247, 354-356
 pediátrico, 442-443
 pulmonar, 27-28, 440-441
- cardiopatía, 27-28, 238-240
- circulación y selectividad de las
 revistas, 293-295
- colesterol y ejercicio, 68
- conclusiones falsas a partir de los
 resultados de la
 necropsia, 176
- costo del tratamiento en los
 ancianos, 441-442
- de medicamentos y duración de
 la hospitalización, 4, 406-
 408
- depresión y movimientos oculares,
 171-172
- derivación portocaval, 449-451
- diabetes, 56-60, 67, 88, 314-315, 410
- dioxina, 173-174
- disfunción eréctil, 316-317
- distensión gástrica y apetito,
 360-361
- endotoxinas, 348-352, 359,
 399-400
- enjuagues bucales y placa dental,
 317-318, 357
- estudio de observación, 56-60
- evaluación de insuficiencia mitral
 por ecocardiografía,
 306-310
- fractura vertebral, 218
- función endotelial, 315-316
- gastroenteritis epidémica y agua
 potable, 172
- glucemia, 56-60, 88, 410
- halotano, 60-62, 203, 210
- insatisfacción con el peso, 411
- investigación antes de establecer la
 interrogante, 251
- investigadores médicos, 37-38
- ligadura de la arteria mamaria
 interna, 448-449
- marihuana, 389-390, 392-395
- menopausia, 177-178
- menstruación y ejercicio, 64-67,
 100-101, 103-104, 109-
 110, 112-113, 116-117,
 153-154, 157-158, 206-
 208
- método de Leboyer para el parto,
 374-378
- muestras aleatorias, 22-24, 31-34

- población, 12-13
- prescripción, de antibióticos, 241-242
- relación entre debilidad y desgaste muscular en la artritis reumatoide, 281-285
- resección como tratamiento del cáncer pulmonar, 440-441
- resistencia insulínica en acondicionamiento físico, 319-320
- sesgos, 25-26
- sida, 38, 70
- suicidio en adolescentes, 170-171
- tabaquismo, función plaquetaria y, 325-328, 385-386
- cáncer de células renales y, 176-177
- tabaquismo secundario, angina de pecho y, 401-405
- aves como mascotas y, 27-28
- cáncer, de mama y, 168-170, 247
- pulmonar y, 27-28, 67-68
- cardiopatía y, 27-28, 238-240, 257*n*, 385-386
- función arterial, 315-316
- variabilidad de la frecuencia cardíaca y, 358
- tamaño del corazón, 307-310
- terapia sustitutiva hormonal, 177-178, 314-315, 359-360
- testosterona, 359-360
- trasplante de médula ósea para la leucemia del adulto, 429-436, 454
- trifosfato de adenosina (ATP), 67
- uso de análisis y medicamentos por los médicos, 406-408
- variabilidad de la frecuencia cardíaca, 358
- VIH, 38, 70, 410-411
- Emparejada, prueba de la *t*. Véase *t*, prueba, emparejada
- Emparejadas, observaciones. Véase Friedman, estadística; Medidas repetidas, análisis de la varianza; *t*, prueba, emparejada; Wilcoxon, prueba de los rangos con signos
- Empates, coeficiente de correlación por rangos de Spearman y, 297-298
- estadística de Kruskal-Wallis y, 388, 388*n*
- ji cuadrada y, 388*n*
- prueba, de Friedman y, 398
- de los rangos con signos de Wilcoxon y, 383-384, 384*n*
- de la suma de los rangos de Mann-Whitney y, 372
- Endotelial, función, 315-316
- Endotoxinas, 348-352, 359, 399-400
- Enjuague bucal y placa dental, 317-318
- Entre grupos, suma de los cuadrados, 337-339
- varianza, 47
- Epidemiológico, estudio, comparado, con el estudio clínico, 163, 164, 164*n*
- con el estudio prospectivo, 163, 166, 166*n*
- medidas de relación, 163
- Eréctil, disfunción, 316-317
- Error estándar. Véase también *el error estándar de cada estadística específica*
- calcular, definición, 268
- varianza entre grupos, 47
- cociente de posibilidades, 245
- coeficiente de correlación entre producto-momento de Pearson y, 291
- coeficientes de regresión, 268-271

- comparado con la desviación estándar, 35-38, 251
 - costo, 7-9, 462-465
 - curva de supervivencia para la fórmula de Greenwood, 424
 - definición, 31
 - para describir la variabilidad de los datos, 37
 - desviación de la fórmula, 79*n*
 - fórmula, 35
 - de intersección, definición, 268-269
 - de la media (SEM) y teorema del límite central, 34-35
 - de la pendiente, definición, 268-269
 - rango de población y, 251
 - riesgo relativo, 245
 - una proporción, 134-135
 - Errores, en estadística, 7-9
 - en revistas médicas, 1-2
 - Tipo I. Véase Tipo I, error
 - Tipo II. Véase Tipo II, error
 - Escala de medición, intervalo, 126
 - nominal, 126
 - ordinal, 126*n*, 363
 - relación con la técnica para comprobar hipótesis, 445
 - Esquizofrenia, 71
 - Estadísticas, descriptivas, 8-9, 56*n*
 - tablas. Véase Valores críticos
 - Estadístico, significado. Véase también Nula, hipótesis; *P*, valor
 - ausencia de, 217, 452-453
 - comparado con el significado científico o clínico, 63-64, 219-220
 - definición, 179-180
 - diferencia con la comprobación del efecto ausente, 180-181
 - ética y, 464-465
 - Fisher y, 111, 121-122
 - origen, 121-122
 - valor *P* de 5%, origen de, 121-122
 - vínculo con el tamaño de la muestra, 220-221
 - Estadísticos obstinados, 463
 - Estratificación, 24, 458. Véase también Aleatoria, muestra
 - Estrógenos, 70-71
 - Estudio clínico aleatorizado. Véase Aleatorizado, estudio clínico
 - Estudios clínicos sin testigos, 447
 - Éticas, consecuencias, aleatorización, 452-454
 - estudios mal diseñados y, 465
 - Evaluación del tratamiento, 2-4, 453-454
 - Evidencias, medicina basada en, 3-5
 - Excluidos, datos: cálculo de la curva de supervivencia, 417-423
 - definición, 414
 - exclusión de los lados izquierdo y derecho, 416*n*
 - Experimental, diseño, errores comunes, 9
 - grupo testigo, 329
 - estudio, comparado con estudio de observación, 26, 29
 - definición, 29
 - ejemplo, 29
 - función del estudio piloto, 214
 - Experimento, 26
- F**
- F*, 48-56
 - análisis de la varianza, con medidas repetidas, 347
 - en un solo sentido, 55
 - caso, 57
 - diabetes, 56-60
 - distribución, 49-50, 55
 - ejemplos, 56-67

- estudio de observación, 57
- función de potencia, 472-480
- índice de varianza, 46-47
- rechazo de la hipótesis nula, 47, 51
- para resolver la coincidencia global
 - de dos líneas de regresión, 281
- tabla de valores críticos, 52-54
- términos, de la media de los cuadrados, 338
 - de la suma de los cuadrados, grados de libertad, 337
- testigo, 57
- Factores aislados, análisis de la varianza con. *Véase* Análisis de la varianza
- Factorial, 159, 159n, 470
- Falsanegativa, 185
- Falsapositiva, 185
- Fecundidad masculina, 70-71
- Fisher, prueba de la diferencia protegida menos significativa, 111
 - prueba exacta, 158-163, 469
- Fisher y valor P de 5%, 121-122
- Frecuencia esperada en tablas de contingencia, 148-149
- Friedman, estadística, comparaciones múltiples, 401
 - ejemplos, 396-397, 399-400
 - fórmula, 398, 471
 - χ^2 cuadrada para muestras grandes y, 398
 - método general, 395-399
 - tabla de valores críticos, 399
 - técnica resumida, 398
- Fuerza de relación. *Véase* Correlación, coeficiente de
- G**
- Gauss, distribución. *Véase* Normal, distribución
- Gehan, prueba de, comparada con la prueba del orden logarítmico, 437-438, 438n
 - corrección de Yates, 437
 - cuándo aplicar, 446
 - definición, 437
- Glucemia, 56-60, 88, 410
- Grados de libertad, análisis de la varianza, 55, 335-338
 - con medidas repetidas, 345
 - división, 339-340
 - finalidad, 55
 - para prueba, emparejada de la t , 324
 - no emparejada de la t , 87-88
 - regresión lineal, 272, 293
 - suma de los cuadrados y, 339
 - tabla de contingencia, 151
 - varianza y, 337
- Greenwood, fórmula para el error estándar de la curva de supervivencia, 424
- H**
- Halotano, 60, 88, 91-92, 203, 210
- Hipertensión y sensibilidad insulínica, 319-320
- Hipótesis, comprobación. *Véase también* Estadístico, significado; y *las técnicas estadísticas específicas*
 - coeficiente de correlación, entre producto-momento de Pearson, 287-290
 - por rangos de Spearman, 296-302
- definición, 6
- ejemplos, 6, 140-145
- identificación en las revistas médicas, 10, 460-461
- con intervalo de confianza, 220, 229-231, 273-274

- limitaciones, 462-463
 - necesidad de tener una hipótesis
 - para comprobar, 462-463
 - proporciones, 137-139
 - prueba de significación, 7, 41-42
 - reducción del número de pruebas, 460
 - regresión, 272-274
 - subordinación al diseño
 - experimental y la escala de medición, 445
 - una o dos colas, 85-86
 - Hochberg, prueba de, 104*n*
 - comparada con la prueba de la *t* de Holm, 104*n*
 - técnica descendente, 104*n*
 - Holm, prueba de la *t*, análisis de varianza con medidas repetidas, 352-353
 - comparaciones múltiples, 101-104, 113
 - comparada, con la prueba de Hochberg, 104*n*
 - con la prueba de Holm-Sidak, 105
 - con la prueba de la *t* de Bonferroni, 101-104, 113
 - con un solo testigo, 113
 - criterios de rechazo, 102-103
 - definición, 101-102
 - ejemplos, 103-104, 113, 117
 - potencia, 104
 - recomendada, 111
 - técnica, 102
 - Holm-Sidak, prueba, comparada con la prueba de la *t* de Bonferroni, 104-105
 - comparada con la prueba de la *t* de Holm, 105
 - definición, 105
 - Hormonas, 314-315, 359-360
 - Hospitalizados, pacientes, 460-461
- I**
- Independiente, estudio clínico de Bernoulli, 136
 - variable, 257
 - Índice testigo de sucesos, 165
 - Infarto del miocardio, 68-69
 - Interpolación, 466
 - Intersección. *Véase también* Regresión lineal
 - comparación, 278-279
 - de línea, de medias, 257-258
 - de regresión, 267
 - prueba con cero, 272
 - Intervalo, escala, características, 285-287
 - definición, 126
 - técnica para comprobar hipótesis y, 445
- J**
- Ji cuadrada, análisis de tablas de contingencia, 148-152, 156-158, 355-356, 446, 468
 - cómo aplicarla, 154
 - cociente de posibilidades y, 166-168
 - comparada con la prueba, exacta de Fisher, 158-163
 - de McNemar, 355-357
 - corrección, de Bonferroni para comparaciones múltiples, 158
 - de la continuidad de Yates. *Véase* Yates, corrección
 - distribución con un grado de libertad, 151
 - empates, 388*n*
 - estadística de Friedman y, 398
 - potencia, 212-213

- para probar, datos emparejados en
 - la escala nominal, 355
 - distribución normal, 366
 - prueba estadística, 148-152
 - relación con z para comparar
 - proporciones, 149
 - restricciones para su aplicación, 151
 - riesgo relativo y, 164-166
 - tabla de valores críticos, 155-156
 - tamaño de la muestra, 212, 213
- K**
- Kaplan-Meier, cómputo del producto-
 - límite para la curva de supervivencia, 422
 - Kendall, coeficiente de correlación
 - por rangos, 296 n
 - Kruskal-Wallis, estadística,
 - comparaciones múltiples, 390-392
 - cuándo aplicar, 446
 - descripción de la técnica, 388
 - distribución de la χ^2 cuadrada y, 388
 - ejemplo, 389-390, 392-395
 - empates, 388
 - fórmula, 471
 - rango promedio, 389
- L**
- Leboyer, método para la atención del
 - parto, conclusiones, 374-378
 - efecto placebo, 378
 - estudio clínico aleatorizado, 375
 - potencia para definir el tamaño de la muestra, 375
 - Leucemia, trasplante de médula ósea
 - como tratamiento, 429-436, 454
 - Límite central, teorema del,
 - aseveración, 35
 - consecuencias, 35
 - intervalos de confianza y, 242 n
 - proporciones y, 134-135
 - regresión y, 269, 270-271, 274
 - Línea de medias, definición, 257-258
 - intersección, 258
 - intervalo de confianza, 274-275
 - pendiente, 257
 - variación residual, 257-258
 - Lineal, análisis de los mínimos
 - cuadrados. *Véase* Regresión lineal
 - relación. *Véase* Regresión lineal
 - Logarítmica, transformación, 295
 - Logaritmo natural, 245 n
- M**
- Mama, cáncer de, 168-170, 247, 354-356
 - Mamaria interna, ligadura de la
 - arteria, tratamiento de la angina de pecho, 448-449
 - Mann-Whitney, prueba de la suma de los rangos, aproximación normal, 373
 - corrección de continuidad, 373
 - cuándo aplicar, 446
 - ejemplos, 372-373
 - lógica, 367
 - para muestras grandes, 370, 373-378
 - prueba, de la T , 367-368
 - de la U , 372 n
 - sinopsis de la técnica, 372
 - tabla de valores críticos, 371
 - Marihuana, 389-390, 392-395
 - Mascotas, aves, 27-28
 - Masculina, fecundidad, 70-71
 - McNemar, prueba, comparada con la
 - prueba de la χ^2 cuadrada para la tabla de contingencia, 355-356

- cuándo aplicar, 446
- datos emparejados medidos en la
escala nominal, 354
- ejemplo, 354-357
- finalidad, 322
- fórmula, 469
- método no paramétrico, 365, 365*n*
- resumen de la técnica, 356-357
- Media, línea de. *Véase* Línea de
medias
- muestra, 21, 30-31, 35
- de población, 11, 13-14
- parámetros, 13
- para percentiles de distribución
normal, 20-21
- Mediana, cálculo, 18
- definición, 18
- intervalo de confianza, 378*n*
- de muestra, 18
- percentiles, 18-20
- de población, 11, 18-20
- Mediana de supervivencia, cálculo,
423-424
- Médica, atención. *Véase* Atención
médica
- Médicas, revistas, autoría, 172-173
- calidad, de análisis estadístico, 1
- de la evidencia, 241
- cartas al editor, 465
- cómo mejorar, 462-465
- consecuencias de los errores, 9
- errores, estadísticos comunes de los
artículos, 215-217
- e imprecisiones, 1-2, 7, 9-10
- estudios clínicos aleatorizados,
215-216
- falta de métodos para comprobar
hipótesis, 10
- información obligatoria sobre
métodos estadísticos,
462-463
- investigación realizada antes de
definir la interrogante, 251
- investigadores médicos, 37-38, 215
- para mantenerse informado, 7
- precisión, 1, 9
- revisiones, 7-8
- selectividad, 293-295
- sesgos y, 9
- Medidas repetidas, análisis de la
varianza. *Véase también*
Friedman, prueba;
Wilcoxon, prueba de los
rangos con signos
- análisis de la varianza, tabla, 344
- comparaciones múltiples, 352-353
- cuadrados de las medias, 338, 346-
347
- cuándo aplicar, 446
- diferencias, 352-353
- ejemplos, 348-352, 399-400
- fórmulas, 470-471
- grados de libertad, 343, 345-347
- gran media, 345
- notación, 344
- potencia, 353
- propósito, 321-322, 342, 344
- prueba, de Dunnett y, 353
- de Student-Newman-Keuls y, 353
- de la *t* de Bonferroni y, 353
- de la *t* de Holm y, 352-353
- de Tukey y, 353
- relación con la prueba emparejada
de la *t*, 330
- suma total de cuadrados, 339, 346
- sumas de los cuadrados, dentro de
los sujetos, 339, 343, 347,
350
- entre los sujetos, 342-348
- tamaño de la muestra, 337
- técnica general, 343
- Medidas, a ciegas, 25-26
- sesgos, 24*n*, 25-26
- Médula ósea, trasplante para
tratamiento de leucemia
del adulto, 429-436, 454

- Menstruación y ejercicio, 64-67, 100-101, 103-104, 109-110, 112-113, 116-117, 153-154, 157-158, 206-208
- Metaanálisis, 236, 238-240, 238*n*
- Métodos basados en rangos. *Véase también* No paramétrico, método; y *las técnicas estadísticas*
- técnica general, 364-367
- Mitral, insuficiencia, ecocardiografía para evaluarla, 306-310
- Morfina, 61
- Muestra, aleatoria. *Véase* Aleatoria, muestra
- cálculo, de la confianza, 224, 226-227
- de la proporción, 132-136
- definición, 21
- desviación estándar, 30-31
- limitada, 11
- media, 30-31
- para regresión lineal, 259-263, 266-267
- población y, 21, 460-462, 464
- potencia y, 180, 195-196
- sesgos y, 24-26
- por la población de pacientes, 444
- tamaño. *Véase* Tamaño de la muestra
- Muestreo, marco, 23
- Múltiples, análisis de variables, 459, 459*n*
- técnicas de comparaciones
- análisis, repetido de datos acumulados, 453, 453*n*
- retrospectivo de estudios clínicos aleatorizados, 455-460
- de la varianza, 98-105
- con medidas repetidas, 352-353
- basadas, en la prueba no emparejada de la *t*, 98-105
- en rangos, 390-392
- cálculo del valor crítico, 103-104
- comparadas con un solo grupo testigo, 112-117
- criterios de rechazo, 103
- definición, 98
- ejemplos, 100-101, 103-104, 109-110, 112-113, 116-117, 153-154, 392-395
- medidas repetidas basadas en rangos, 395
- potencia, 104
- prueba, Hochberg, 104*n*
- preferida, 111
- t* de Bonferroni, 98-100, 112-113
- t* de Holm, 101-104, 113
- Tukey, 110-111
- realizada equivocadamente con la prueba de la *t*, 95-97
- subdivisión de tablas de contingencia, 156-158
- técnica Holm-Sidak, 104-105
- valor no ajustado de *P*, 102.
- Véase también*
- Bonferroni, prueba de la *t*; Holm, prueba de la *t*; Dunnett, prueba de; Dunn, prueba de; Student-Newman-Keuls, prueba; Tukey, prueba
- Muscular, desgaste, en artritis reumatoide, 281-285
- N**
- n*!, 159*n*, 470
- N*, 22
- Natural, logaritmo, 245*n*
- Necropsia, datos de, 176

- Negativo, resultado. *Véase también*
Potencia; Tipo II, error
contraste con la comprobación del
efecto ausente, 236
estudios clínicos aleatorizados, 216
interpretación, 216-217
- Newman-Keuls, prueba. *Véase* Student-
Newman-Keuls, prueba
- No centralidad, parámetro, análisis de
la varianza, 204
definición, 197, 204-205
ji cuadrada, 212-213
prueba de la t , 197, 201, 203
tabla de contingencia, 212-213
- No linealidad, relación, dificultades
para la regresión lineal,
272, 311
- No paramétrico, método,
comparaciones múltiples,
390-392
comparado con el método
paramétrico, 365-367
correlación por rangos Spearman,
296-300, 365 n
decisión de aplicarlo, 365-367
ejemplo, 392-395
estadística Kruskal-Wallis, 386-388
ji cuadrada, 148-156, 365
método, general basado en rangos,
367-373
paramétrico y, 43-44, 445
métodos ordinales, 405-406
potencia, 365
prueba, Friedman, 395-399
de McNemar y, 365 n
de la suma de los rangos Mann-
Whitney, 367-373
de rangos con signos Wilcoxon,
378-384
tablas de contingencia, 146
- No significativa, diferencia, 179, 183.
Véase también Negativo,
resultado; Potencia
- Nominal, escala, comprobación de
hipótesis, 445-446
definición, 126
- Nominales, variables, 163-170
- Normal, distribución, aproximación,
importancia de, 21
cálculo, del intervalo de confianza
para proporciones,
233-234
de proporciones a partir de
muestras, 134-135
definición, 16
descrita por la media y la
desviación estándar, 16,
20-21, 34-35, 37-38
distribución de t y, 137-139, 234 n
ecuación, 16
intervalos de confianza para la
media y, 231-233
método paramétrico y, 43-44,
364-365
métodos para comprobar hipótesis,
445-447
necesaria para la prueba emparejada
de la t , 322-325
para obtener, 39
percentiles, 16-21
población, 20-21
potencia y, 208-210
prueba, de normalidad, 15-16, 364-
367
de los rangos con signos
Wilcoxon, 378-384
de la suma de los rangos Mann-
Whitney, 372
tabla, 190-191
teorema del límite central y, 35
transformación de datos, 39
valores críticos (una cola), tabla,
190-191
- Nula, hipótesis, análisis de la
varianza, 42-43
cociente de posibilidades, 168

definición, 40
 participación en la comprobación
 de hipótesis, 184-185
 potencia, 208
 prueba de la t , 80-81
 regresión, 272
 relación con el valor de P ,
 118-119
 requisitos declarados en los
 artículos, 464
 riesgo relativo, 166, 168
 tabla de contingencia, 145-148

O

Observacional, estudio, comparada
 con los experimentos,
 26, 29
 definición, 27, 57
 ejemplo, 27, 56-60
 método, 57
 sesgos, en la memoria del paciente,
 57
 variables desconcertantes, 28, 57
 ventajas, 57
 Operación, adherencias, 408-409
 ligadura de la arteria mamaria
 interna, 448-449
 tratamiento del cáncer pulmonar,
 440-441
 Orden logarítmico, prueba, comparada
 con la prueba de Gehan,
 437-438
 corrección de Yates, 436, 436*n*
 cuándo aplicar, 446
 potencia, 438-439
 riesgos proporcionales y, 428, 438,
 438*n*
 tamaño de la muestra, 438-439
 Ordinal, escala, correlación, 286-287
 definición, 126*n*
 ejemplo, 287
 pruebas para hipótesis, 446, 446*n*,

P

P , valor. Véase también Potencia
 definición, 117-119
 de distribución de F , 51
 ética de los estudios aleatorizados,
 453
 límite de 5%, origen de, 121-122
 método de Bayes, 119-121
 métodos no paramétricos, 370
 significado, 95, 117-119, 121-122,
 447, 453
 sin ajustes, 102
 subordinación al diseño
 experimental, 444, 447
 valorado, 40
 P de 5%, valor, 121-122
 Paramétrico, método, análisis de la
 varianza, 43-45
 contraste con métodos no
 paramétricos, 365-367
 correlación entre producto-momento
 Pearson, 287-290
 decisión de aplicar, 364-365
 exige distribución normal, 43-44
 regresión lineal, 254
 Parámetros, de población, 13
 regresión lineal, 257-258
 Pasivo, tabaquismo, y cáncer de
 mama, 168-170
 PCB, efectos sobre la salud, 39, 313-314
 Pearson, coeficiente de correlación
 entre producto-momento
 comprobación de hipótesis, 292-293
 cuándo aplicar, 446
 definición, 287
 fórmula, 469-470
 pendiente de regresión y, 292
 regresión y, 287, 290-292
 relación con la suma de las
 desviaciones cuadradas
 en torno de la línea de
 regresión, 290-291

- sin variables dependiente o independiente explícitas, 287, 289
- Pediátrico, cáncer, 442-443
- Peligros proporcionales, cálculo de la potencia y el tamaño de la muestra para la prueba del orden logarítmico, 438-439
- definición, 428
- presuposición de una prueba del orden logarítmico, 428, 438
- Pendiente, comparación de dos pendientes de regresión con la prueba de la t , 278-279
- de línea, de medias, 257-258
- de regresión, 266
- prueba de la hipótesis, 272
- Pensamiento desorganizado, 462-463, 465
- Percentiles, cálculo, 18
- definición, 18
- distribución asimétrica, 19
- mediana, 18-19
- para muestra, 18, 20-21, 35
- para población, 11, 18-20
- prueba para la distribución normal, 20-21
- Pérdida del seguimiento, 414
- Peso, insatisfacción con, 411
- Pielonefritis, 4
- Piloto, estudios, 214
- Placebo, efecto, definición, 4, $4n$
- después, de derivación portocaval, 449-451
- de ligadura quirúrgica de la arteria mamaria interna, 448-449
- del parto según Leboyer, 378
- ejemplos, $4n$, 163, 448-449
- protocolo ciego para minimizar, 142-144, 375
- sesgos y, 25-26
- Planeación de los experimentos, potencia para calcular el tamaño de la muestra, 201-203
- Población, aleatoria. Véase Aleatoria, muestra
- ámbito, 18
- asimétrica, 17
- desviación, estándar, 11, 15, 30-31
- promedio al cuadrado de la media, 14
- dificultades en la identificación, 460-461
- distribución, 12-13
- normal, 15-16, 20-21, 31
- ejemplos, 5-6, 12-13
- hospitalizada, problemas con la investigación, 175
- intervalo de confianza, 247-250
- para la media, 30-31, 231-233
- mediana, 11, 18-20
- medida de dispersión en torno de la media, 14
- muestra, 21, 463-464 (descrita en un artículo de revista)
- limitada, 11
- no observada, 21
- parámetro, intervalo de confianza, 247
- percentiles, 11, 18-20
- potencia de una prueba, 195-197
- proporción Y , 127
- rangos posibles, 368
- regresión, 257-258
- sesgos, 24-26
- significado, 11
- variabilidad, 12-13
- varianza, 14-15
- Policlorados, difenilos (PCB), efectos sobre la salud, 39, 313-314
- Portocaval, derivación, definición, 449
- efecto placebo Y , 450
- sesgos en los estudios sin testigos, 450-451

- Potencia, análisis de la varianza, 204-206
 con medidas repetidas y, 353
 cálculo, 204
 cociente de posibilidades, 211-212
 comparación de proporciones, 208-210
 comparaciones múltiples, 104
 comprobación de hipótesis y, 204
 corrección de Yates y, 210*n*
 correlación, 302-304
 definición, 185
 del tamaño de la muestra, 199, 203
 distribución normal, tabla, 190-191
 efectos terapéuticos y, 193-195
 ejemplos, 206-208, 213-214
 error, de tipo I y, 185-188, 192-193
 de tipo II y, 186, 192-193
 estudio aleatorizado, 216
 factores que la definen, 186
 función, del estudio piloto, 214
 de potencia de la prueba de la t , 195, 197-200
 hipótesis nula, 208
 intervalo de confianza y, 222*n*
 métodos no paramétricos, 365
 muestras de tamaño desigual, 201-203
 no considerada en los estudios publicados, 215-217
 objetivo, 180
 parámetro de no centralidad, 204
 problemas prácticos para su aplicación, 214
 prueba de la t , 186, 201
 prueba del orden logarítmico y, 438-439
 pruebas de razones y proporciones, 204
 regresión lineal, 302-304
 riesgo relativo y, 211-212
 sudación y, 213-214
 tabla de contingencia, 212-213
 tamaño de la muestra y, 180, 197-200, 208-209, 211-213
 valor de una cola, 190-191
 variabilidad poblacional, 195-197
- Predicción, precisión e intervalo de confianza para una observación en la regresión, 275-278
 regresión lineal, 254
- Presuposiciones, análisis de la varianza, 42-43, 55, 363
 intervalos de confianza, 221
 prueba, emparejada de la t , 323-324, 364
 no emparejada de la t , 364
 pruebas de Bernoulli, 136
- Previa, probabilidad, 120
- Probabilidad, posterior, 120
 previa, 120
 regla de Bayes, 119-120, 119*n*
 una muestra aleatoria, 21
- Probabilístico normal, papel, 366
- Proceso variable, 141
- Promedio. *Véase* Media
- Proporción, de población, 127
 potencia y, 208-210
- Prospectivo, estudio, comparado con el estudio, de casos y, 166
 epidemiológico, 163-164, 166, 166*n*
 definición, 29, 163
 dificultades, 166
 ejemplo, 165-166
 ji cuadrada y, 166
 riesgo relativo y, 164-166
- Prueba estadística. *Véase también cada prueba estadística*
 definición, 137
 F , 47
 ji cuadrada, 148-152
 propósito, 47, 445
 q , 106-109
 Q , 393

- q' , 113-115
 Q' , 394
 r , 298-299
 t , 77, 90-91
- Prueba(s), aproximación, 21
de hipótesis. *Véase* Hipótesis,
comprobación
para normalidad. *Véase* Normal,
distribución
precisión, 7
propósito, 445
- Publicaciones médicas. *Véase*
Médicas, revistas
- Pulmonar, cáncer, tratamiento con
resección, 440-441
- Q**
- Q de Dunn, 392
- R**
- r . *Véase* Correlación, coeficiente de
Rangos *Véase también* No
paramétrico, método
coeficiente de correlación por.
Véase Spearman,
coeficiente de correlación
por rangos
para construir pruebas de hipótesis,
365, 367-370
ordenamiento, resumen de los
métodos, 405-406
- Razones y proporciones. *Véase*
también Ji cuadrada;
Contingencia, tabla;
Cociente de posibilidades;
Riesgo relativo
intervalo, aproximado de confianza
para, 240-241
de confianza exacto, 242-244
de confianza para la diferencia,
233-235
- Reader's Digest*, 448
- Rechazo, criterios, 103, 400
- Recolección de datos, clasificación, 24
métodos, 26-27
objetivos, 11
- Regresión lineal, comparación, de
dos líneas de regresión,
278-285
de dos pendientes, 278-279
de intersecciones, 278
criterio para el mejor ajuste, 259, 263
cuándo aplicar, 446
efecto sobre las variables
dependientes e
independientes
intercambiables, 287-290
ejemplos, 5-6, 266
error estándar, del estimado, 268
de intersección, 268-271
de la pendiente, 268-271
para estimar el cambio de una
variable con otra, 253
fórmulas, 263, 266, 469
grados de libertad, 272
hipótesis nula, 272
importancia, de estudiar los datos
en bruto, 302
de verificar las presuposiciones,
302
intervalo de confianza, 274-275
línea, de medias, 257-258
de regresión, 263
mejor línea recta, 259, 263
mínimos cuadrados, 263
notación comparada con errores de
tipos I y II, 257*n*
pendiente y coeficiente de
correlación, 287-290
población, 254-258
para predicciones, 257
prueba, global de coincidencia,
280-281
de hipótesis, 268, 272

- relación o causalidad, 257
- relaciones no lineales, 272*n*
- técnica paramétrica, 254
- variabilidad en torno de la línea de medias, 257-258
- variable, dependiente, 257-258
- independiente, 257-258
- Relación. *Véase también* Pearson, coeficiente de correlación entre producto-momento; Spearman, coeficiente de correlación por rangos
- causalidad y, 257
- correlación y, 286
- regresión y, 254, 257
- Renal, diálisis, 142
- Residual, suma de los cuadrados de la regresión lineal, 291-292
- Reumatoide, artritis, 281-285
- Revistas, circulación y selectividad, 293-295
- Riesgo, función, 428, 428*n*
- índice, 428
- Riesgo relativo, cálculo, 165
- cociente de posibilidades, 168*n*
- ejemplo, 164-165, 246
- error estándar, 245
- estudios prospectivos y, 164-166
- fórmula, 164
- hipótesis nula, 166, 168
- intervalos de confianza, 245-246
- ji cuadrada, 166
- potencia para, 211-212
- tabla de contingencia 2×2 y, 165
- tamaño de la muestra, 211-212
- testigo, 164-166
- tratamiento, 164
- S
- SD. *Véase* Desviación estándar (SD)
- Secuencial, análisis, 217*n*, 459-460
- Secundario, tabaquismo, angina de pecho y, 401-405
- aves como mascotas y, 27-28
- cáncer, mamario y, 168-170, 247
- pulmonar y, 27-28
- cardiopatía y, 27-28, 238-240, 257*n*, 385-386
- función, arterial y, 315-316
- pulmonar y, 67-68
- metaanálisis, 238-240
- variabilidad del índice cardíaco y, 358
- variables desconcertantes y, 27-28
- Seguimiento, pérdida del, 414
- SEM (error estándar de la media), y teorema del límite central, 34-35
- Sensibilidad insulínica e hipertensión, 319-320
- Sesgos, aleatorización y, 29, 447, 451-453
- definición, 24
- por diseño deficiente, 9
- durante el proceso de selección, 451-452
- efecto placebo, 25-26
- ejemplos, 25-26
- estudios, clínicos, 175
- clínicos doble ciego y, 142-143
- de observación, 57
- en favor del tratamiento, 9
- fuentes, 24*n*, 25-26
- grupos testigo y, 447, 450-451
- por observadores, 325-330
- por reminiscencia del paciente, 57
- una muestra, 24-26
- Sida, 38, 70
- Significación clínica y estadística, 63-64
- SNK, prueba. *Véase* Student-Newman-Keuls, prueba
- Spearman, coeficiente de correlación por rangos, comparado

- con el coeficiente de correlación entre producto-momento de Pearson, 296-300
 - cuándo aplicar, 446
 - descripción, 296-297
 - ejemplos, 296-302
 - fórmula, 297
 - método no paramétrico, 365*n*
 - tabla de valores críticos, 298-299
 - Student, prueba de la *t*, 73-77. *Véase también t*, prueba, emparejada; *t*, prueba, no emparejada
 - Student-Newman-Keuls, prueba, análisis de la varianza, 106-109
 - con medidas repetidas, 353
 - cálculo, 106
 - comparaciones múltiples, 106-109, 111
 - comparada con la prueba, de la *t* de Bonferroni, 106, 111
 - de Tukey, 110-111
 - ejemplos, 109-110
 - no paramétrica, 390-392
 - prueba, de Dunn y, 390-392
 - de Dunnett y, 113, 116, 390-391
 - de Friedman y, 401
 - de la *t* de Holm y, 390
 - tabla de valores críticos, 107-108
 - Sudación, 213-214
 - Suma, notación, 38
 - Suma de los cuadrados. *Véase también*
 - Análisis de la varianza; Medidas repetidas, análisis de la varianza
 - definir *F*, 340
 - dentro de los grupos, 335
 - entre grupos, 337
 - grados de libertad y, 335-337
 - respecto de la línea de regresión, 291
 - total, 339-341
 - tratamiento, 333
 - varianza y, 331, 350-351
 - Supervivencia, curvas, cálculo, 417-424
 - comparación de dos, 427-428
 - comparadas con la prueba, de Gehan, 437-438
 - del orden logarítmico, 428-435
 - cómputo del producto-límite de Kaplan-Meier, 422
 - error estándar, 424-426, 426*n*
 - mediana de supervivencia, 418, 423-424
 - peligros proporcionales, 428, 438
 - funciones. *Véase también* Supervivencia, curvas
 - definición, 417-418
 - tabla de, 455
- T**
- T*. *Véase* Mann-Whitney, prueba de la suma de los rangos
 - t*, distribución, desarrollo, 77-87
 - distribución normal y, 233-234
 - una o dos colas, 190-192
 - t*, estadística, comparación de dos medias de muestras. *Véase t*, prueba, no emparejada
 - definición general, 87-88, 323
 - distribución normal y, 139, 233-234
 - intervalos para la diferencia de medias y, 220-222
 - significado, 86
 - tabla de valores críticos, para comprobar cambios. *Véase t*, prueba, emparejada
 - t*, prueba, análisis de la varianza, 92-94
 - comparación, de intersecciones de regresión, 279
 - de líneas de regresión, 278-279

- de pendientes de regresión, 278-279
- efecto, del tamaño de la muestra, 180
 - sobre la variabilidad de la población, 180
- emparejada. *Véase también*
 - Wilcoxon, prueba de los rangos con signos
 - análisis de la varianza con medidas repetidas y, 330
 - cuándo aplicar, 446
 - definición, 322
 - ejemplos, 325-328
 - errores comunes de la aplicación, 329
 - grados de libertad, 324
 - presuposiciones, 363
 - propósito, 321, 330
- magnitud del efecto terapéutico, 180, 193-195
- no emparejada. *Véase también*
 - Mann-Whitney, prueba de la suma de los rangos
 - análisis de la varianza, 92-94
 - analizar experimentos en los que se recolectaron datos antes y después de aplicar el tratamiento a los mismos sujetos, 321
 - análogo no paramétrico, 365
 - comparaciones múltiples, 98-117
 - cuándo aplicar, 446
 - definiciones, 73, 321
 - diferencias entre los sujetos, 325
 - efecto del tamaño de la muestra, 75, 77, 84-86
 - ejemplos, 88-89, 92, 180-185
 - fórmula, 80-81, 468
 - grados de libertad, 86, 325
 - hipótesis nula, 98
 - muestras, de distinto tamaño, 87-88
 - obtenidas a partir de distintas poblaciones, 182-185
 - potencia, 186, 201
 - presuposiciones, 75, 325, 364
 - sinopsis de la técnica, 310
 - técnica, general, 75-77
 - más común en las publicaciones médicas, 73-74
 - una o dos colas, 86
 - uso incorrecto, 95-97
 - para pendientes, 278-279
 - potencia de la función, 202
 - presuposiciones, 363
 - prueba de Holm-Sidak, 104-105
 - una cola, tabla de valores críticos, 190-191
 - una o dos colas, 190-192
 - uso incorrecto, 95-97, 215-217
- Tabaquismo, angina, 402
 - función plaquetaria y, 325-328, 385-386
 - tabaquismo secundario, 67-68, 401-405
- Tablas estadísticas. *Véase* Valores críticos
- Tamaño de la muestra, análisis de la varianza, 204-206
 - cálculo, 211
 - cociente de posibilidades, 211-212
 - comparación de proporciones, 208-209, 211
 - correlación, 302-304
 - detección del efecto terapéutico, 180, 193-195
 - fórmula, 211
 - intervalos de confianza y, 244
 - parámetro de la no centralidad, 197
 - pequeño, en la mayor parte de los estudios, 217
 - potencia y, 180, 197-200, 208-209, 211-213
 - prueba de la *t*, 197-200
 - prueba del orden logarítmico y, 438
 - regresión, 302-304

- riesgo relativo, 211-212
- tabla de contingencia, 212-213
- Tendencia. *Véase* Regresión lineal
- Testigo, grupo, ausente, 9
- necesidad, 329, 447
- sesgos, 7-8, 8n, 25, 447, 450-451
- Testigos, casos y, 57-58
- comparado con estudio prospectivo, 167
- definición, 57
- índice testigo de sucesos, 165
- posibilidades y, 166-168
- riesgo relativo y, 164
- Testosterona, 359-360
- Tipo I, error, comparaciones múltiples, 459, 459n
- definición, 185-186
- error tipo II y, 186, 193
- intervalos de confianza y, 224, 229-231
- notación comparada con regresión, 257n
- potencia y, 187-189, 192-193
- publicaciones médicas, 215
- repercusiones éticas, 453
- Tipo II, error, definición, 186
- error tipo I y, 186, 193
- intervalos de confianza y, 224, 230
- notación comparada con regresión, 257n
- potencia y, 186-189, 192-193
- Tolerancia, límite, 247n. *Véase también* Confianza, intervalo, población
- Total, suma de los cuadrados, análisis de la varianza, 339
- regresión lineal, 291
- Transformación variable, 294
- Tratamiento, suma de los cuadrados, 333, 337
- Tratamientos, definición, 331
- en riesgo relativo, 164
- Trombosis en individuos con diálisis, 142-145. *Véase también* Acetilsalicílico, ácido, para prevenir la trombosis
- Trote, femenino, 64-67, 100-101, 103-104, 109-110, 112-113, 116-117, 153-154, 157-158. *Véase también* Menstruación y ejercicio masculino, 68
- Tukey, prueba, 110-111, 353
- U**
 - U*. *Véase* Mann-Whitney, prueba de la suma de los rangos
 - Una cola, comparada con la prueba de dos colas, 86
 - prueba, 190-191
 - valor. *Véase* Normal, distribución
- Unilateral, análisis de la varianza. *Véase* Análisis de la varianza
- V**
 - Valores críticos, cálculo, 103-104
 - coeficiente de correlación por rangos de Spearman, tabla, 298-299
 - de estadística de Friedman, 399
 - de *F*, tabla, 52-54
 - de ji cuadrada, tabla, 155-156
 - normal (una cola), tabla, 190-191
 - de prueba de la *t* (una cola), tabla, 190-191
 - de prueba de rangos con signos de Wilcoxon, *W*, tabla, 383
 - de *g*, tabla, 107-108
 - de *Q*, tabla, 393
 - de *q'*, tabla, 114-115
 - de *Q'*, tabla, 394

de suma de los rangos de Mann-Whitney, t , tabla, 371
de t , (dos colas) tabla, 90-91
una o dos colas, 190-191
Variabilidad de la población, 11-15
Variable, independiente, 257
transformación, 294
Varianza, base de todos los tipos de análisis, 330-331
calculada a partir de la suma de los cuadrados y grados de libertad, 330-342
efecto de la potencia, 201-203
fórmula, 467
índice. *Véase F*
población, 14-15
respecto de la línea, de medias, 257-258
de regresión, 267-268
Verdadera, negativa, 186
positiva, 185-186
VIH, 38, 70, 410-411

W

Wilcoxon, prueba de los rangos con signos, aproximación normal para números grandes, 380, 382

corrección de continuidad, 383
cuándo aplicar, 446
empates, 383-384, 384*n*
resumen de la técnica, 384
tabla de valores críticos, 383
técnica general, 378-379

Y

Yates, corrección. *Véase también*
Contingencia, corrección
para continuidad, 139-140, 152, 357
potencia y, 210*n*
prueba, de Gehan, 437
del orden logarítmico, 436, 436*n*

Z

z . *Véase* Normal, distribución
 z , prueba, comparación de
proporciones de la muestra, 137-139
corrección de continuidad, 139
ejemplos, 145-148
potencia, 208-209
valores críticos de dos colas y, 209

Modelos para los cálculos

PARA LA INTERPOLACIÓN ENTRE DOS VALORES EN UNA TABLA ESTADÍSTICA

Cuando el valor que se requiere no se encuentra en la tabla estadística, se puede calcular por medio de la *interpolación lineal*. Por ejemplo, asúmase que es necesario el valor crítico de una prueba estadística, C , que corresponde a ν grados de libertad y dicha cifra no se halla en la tabla. Se encuentran los grados de libertad que aparecen en la tabla y encierran entre corchetes a ν , representados por a y b . Debe establecerse la fracción del camino entre a y b en la que yace ν , $f = (\nu - a)/(b - a)$. Por lo tanto, el valor crítico deseado es $C = C_b + f(C_b - C_a)$, donde C_a y C_b son los valores críticos que corresponden a a y b grados de libertad.

La técnica utilizada para interpolar entre dos valores de P a determinados grados de libertad es similar. Por ejemplo, supóngase que se desea calcular el valor de P que corresponde a $t = 2.620$ con 20 grados de libertad. Según el cuadro 4-1 con 20 grados de libertad $t_{0.02} = 2.528$ y $t_{0.01} = 2.845$. $f = (2.845 - 2.620)/(2.845 - 2.528) = 0.7098$ y $P = 0.01 + 0.7098(0.02 - 0.01) = 0.0171$.

VARIANZA

$$s^2 = \frac{\Sigma X^2 - (\Sigma X)^2/n}{n - 1}$$

ANÁLISIS DE LA VARIANZA DE UN SOLO SENTIDO

Medias de la muestra y desviaciones estándar

Para el grupo de tratamiento t : n_t = tamaño de la muestra, \bar{X}_t = media, s_t = desviación estándar. Hay un total de k grupos de tratamiento.

$$\begin{aligned} N &= \Sigma n_t \\ SS_{\text{den}} &= \Sigma (n_t - 1) s_t^2 \\ \nu_{\text{den}} &= DF_{\text{den}} = N - k \\ s_{\text{den}}^2 &= \frac{SS_{\text{den}}}{DF_{\text{den}}} \\ SS_{\text{ent}} &= \Sigma n_t \bar{X}_t^2 - \frac{(\Sigma n_t \bar{X}_t)^2}{N} \\ s_{\text{ent}}^2 &= \frac{SS_{\text{ent}}}{DF_{\text{ent}}} \\ \nu_{\text{ent}} &= DF_{\text{ent}} = k - 1 \\ F &= \frac{SS_{\text{ent}}/DF_{\text{ent}}}{SS_{\text{den}}/DF_{\text{den}}} \end{aligned}$$

Datos brutos

El suscrito t se refiere al grupo terapéutico, el suscrito s a los sujetos del experimento.

$$\begin{aligned} C &= (\Sigma_t \Sigma_s X_{st})^2 / N \\ SS_{\text{tot}} &= \Sigma_t \Sigma_s X_{st}^2 - C \\ SS_{\text{ent}} &= \Sigma_t \frac{(\Sigma_s X_{st})^2}{n_t} - C \\ SS_{\text{den}} &= SS_{\text{tot}} - SS_{\text{ent}} \end{aligned}$$

Los grados de libertad y F se calculan como antes.

PRUEBA DE LA t NO PAREADA

Medias de la muestra y desviaciones estándar

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$$

donde:

$$s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)} [(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2]}$$

$$v = n_1 + n_2 - 2$$

Datos brutos

Se utiliza:

$$s_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)} \left[\sum X_1^2 - \frac{(\sum X_1)^2}{n_1} + \sum X_2^2 - \frac{(\sum X_2)^2}{n_2} \right]}$$

en la ecuación anterior para t .

TABLAS DE CONTINGENCIA 2×2 (INCLUIDA LA CORRECCIÓN DE YATES PARA LA CONTINUIDAD)

La tabla de contingencia es:

A	B
C	D

χ^2 cuadrada

$$\chi^2 = \frac{N(|AD - BC| - N/2)^2}{(A + B)(C + D)(A + C)(B + D)}$$

donde $N = A + B + C + D$

Prueba de McNemar

$$\chi^2 = \frac{(|B - C| - 1)^2}{B + C}$$

donde B y C corresponden al número de personas que respondieron a un solo tratamiento.

Prueba exacta de Fisher

Se intercambian las hileras y columnas de la tabla de contingencia de tal manera que la frecuencia menor se encuentre en la posición de A . Deben calcularse las probabilidades de la tabla resultante y las tablas más extremas obtenidas tras restar uno de A y calcular de nueva cuenta la tabla para conservar los totales de las hileras y columnas hasta que $A = 0$. Se suman estas probabilidades para obtener la primera cola de la prueba. Si son iguales las sumas de dos hileras o dos columnas, se duplica la probabilidad resultante para obtener el valor de P de dos colas. De lo contrario, hay que obtener la segunda cola de la prueba e identificar el elemento más pequeño entre B y C . Se asume que es B . Debe restarse uno de B y calcular la probabilidad de la tabla correspondiente. Se repite este proceso hasta que B desciende hasta cero. Luego se identifican las tablas cuyas probabilidades son iguales o menores que la probabilidad de las observaciones originales. Se suman estas probabilidades a las probabilidades de la primera cola para obtener el valor de dos colas de P . Las tablas que se calculan al modificar B no siempre poseen probabilidades inferiores a las de la tabla original, de modo que no muchas contribuyen a P .

El cuadro A-1 enumera los valores de $n!$ para utilizarlos en la prueba exacta de Fisher. Para valores mayores de n , se usa una computadora o bien logaritmos en forma de $P = \text{antilogaritmo} [(\log 9! + \log 14! + \log 11! + \log 12!) - \log 23! - (\log 1! + \log 14! + \log 11! + \log 12!)]$, mediante las tablas de factoriales logarítmicos proporcionadas en los manuales de tablas matemáticas.

REGRESIÓN Y CORRELACIÓN LINEALES

$$SS_{\text{tot}} = \sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{n}$$

$$SS_{\text{reg}} = b \left(\sum XY - \frac{\sum X \sum Y}{n} \right)$$

Cuadro A-1 Valores de $n!$ para $n = 1$ a $n = 20$

n	$n!$
0	1
1	1
2	2
3	6
4	24
5	120
6	720
7	5040
8	40320
9	362880
10	3628800
11	39916800
12	479001600
13	6227020800
14	87178291200
15	1307674368000
16	20922789888000
17	355687428096000
18	6402373705728000
19	121645100408832000
20	2432902008176640000

$$s_{y \cdot x} = \sqrt{\frac{SS_{\text{tot}} - SS_{\text{reg}}}{n - 2}}$$
$$r = \sqrt{\frac{SS_{\text{reg}}}{SS_{\text{tot}}}} = \frac{\Sigma XY - n\bar{X}\bar{Y}}{\sqrt{(\Sigma X^2 - n\bar{X}^2)(\Sigma Y^2 - n\bar{Y}^2)}}$$

ANÁLISIS DE LA VARIANZA CON MEDIDAS REPETIDAS

Hay k tratamientos y n sujetos experimentales.

$$A = \frac{(\Sigma_t \Sigma_s \Sigma_{st})^2}{kn} \quad B = \Sigma_t \Sigma_s X_{st}^2$$
$$C = \frac{\Sigma_t (\Sigma_s X_{st})^2}{n} \quad D = \frac{\Sigma_s (\Sigma_t X_{st})^2}{k}$$

$$\begin{aligned}SS_{\text{trat}} &= C - A & SS_{\text{res}} &= A + B - C - D \\DF_{\text{trat}} &= k - 1 & DF_{\text{res}} &= (n - 1)(k - 1) \\F &= \frac{SS_{\text{trat}}/DF_{\text{trat}}}{SS_{\text{res}}/DF_{\text{res}}}\end{aligned}$$

PRUEBA DE KRUSKAL-WALLIS

$$H = \frac{12}{N(N + 1)} \sum \left(\frac{R_t^2}{n_t} \right) - 3(N + 1) \text{ donde } N = \sum n_t$$

PRUEBA DE FRIEDMAN

$$\chi_r^2 = \frac{12}{nk(k + 1)} \sum R_t^2 - 3n(k + 1)$$

que consta de k tratamientos y n sujetos experimentales; R_t es la suma de los rangos para el tratamiento t .

Tablas de potencia*

*Estas gráficas se han adaptado a partir de E. S. Pearson y H. O. Hartley, "Charts for the Power Function for Analysis of Variance Tests, Derived from the Non-Central F Distribution," *Biometrika*, **38**:112–130, 1951.

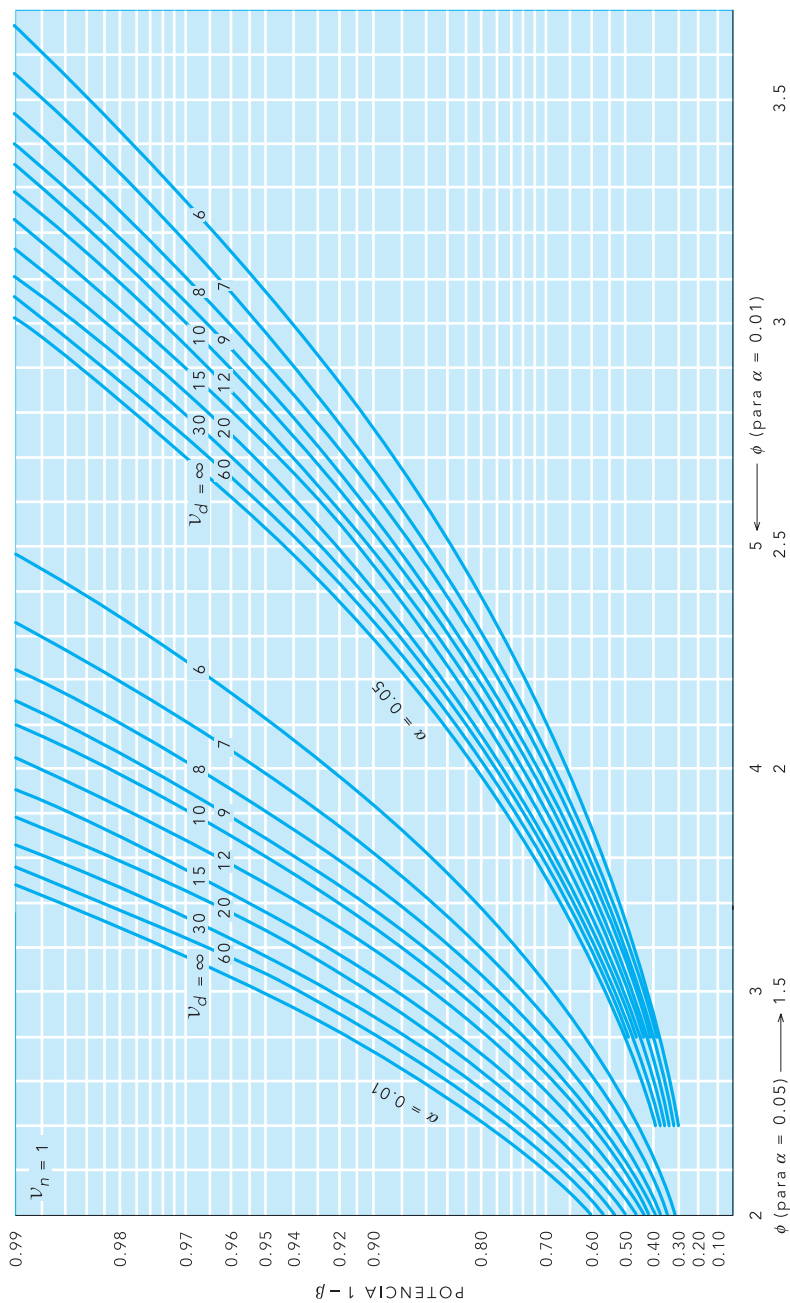


Figura B-1

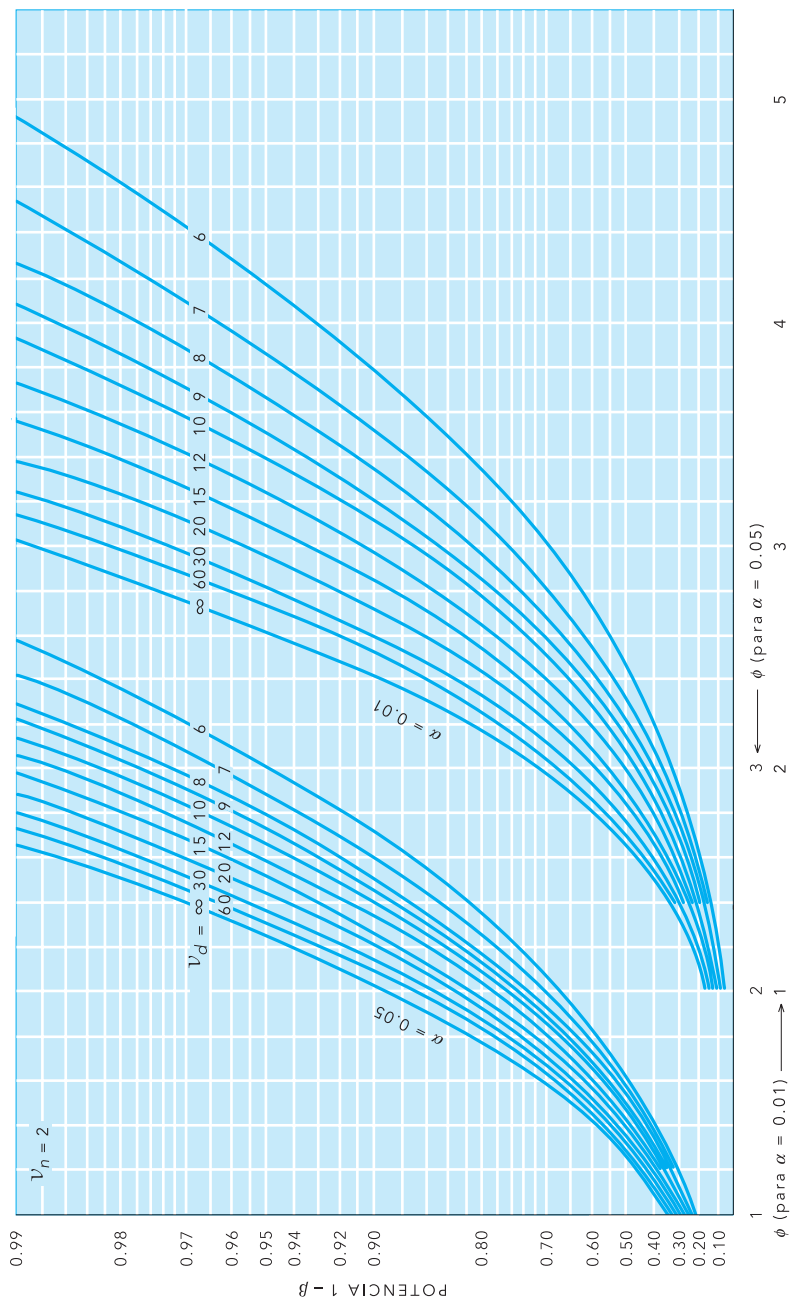


Figura B-2

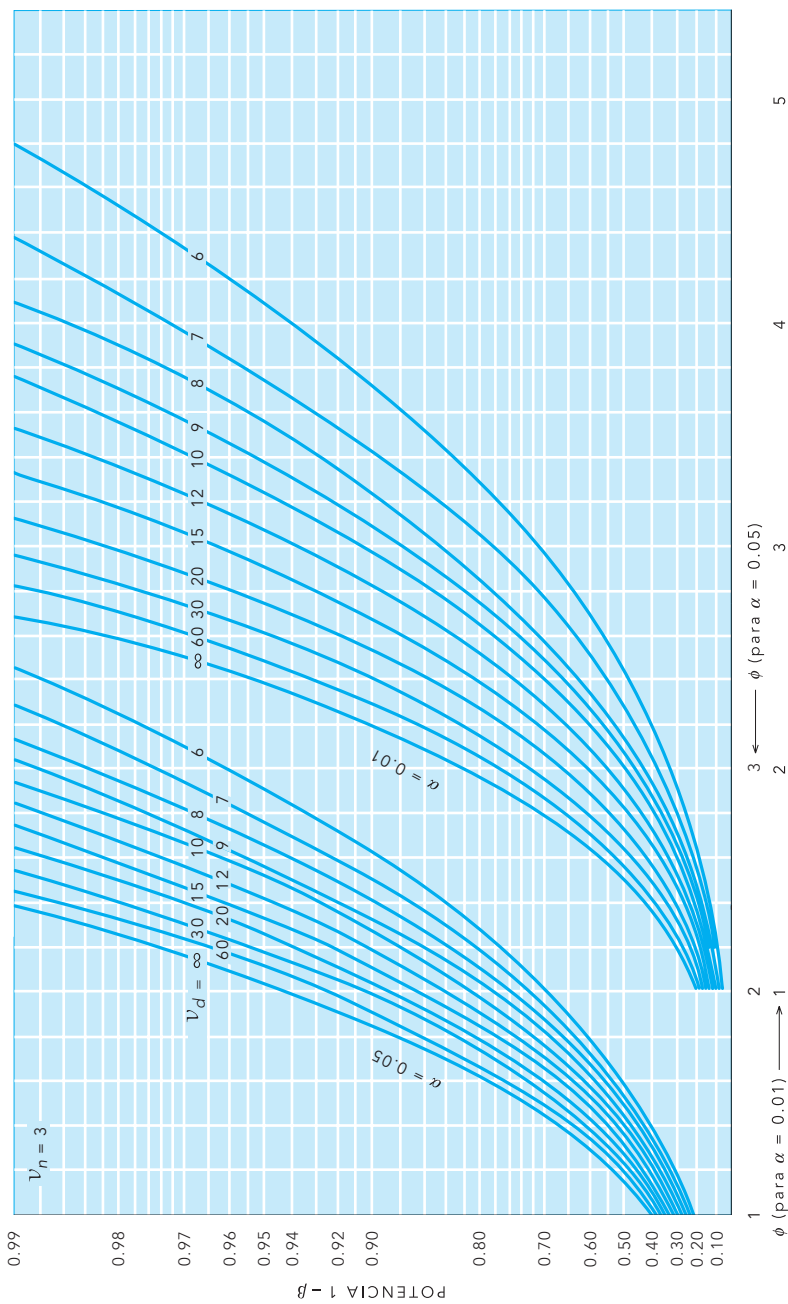


Figura B-3

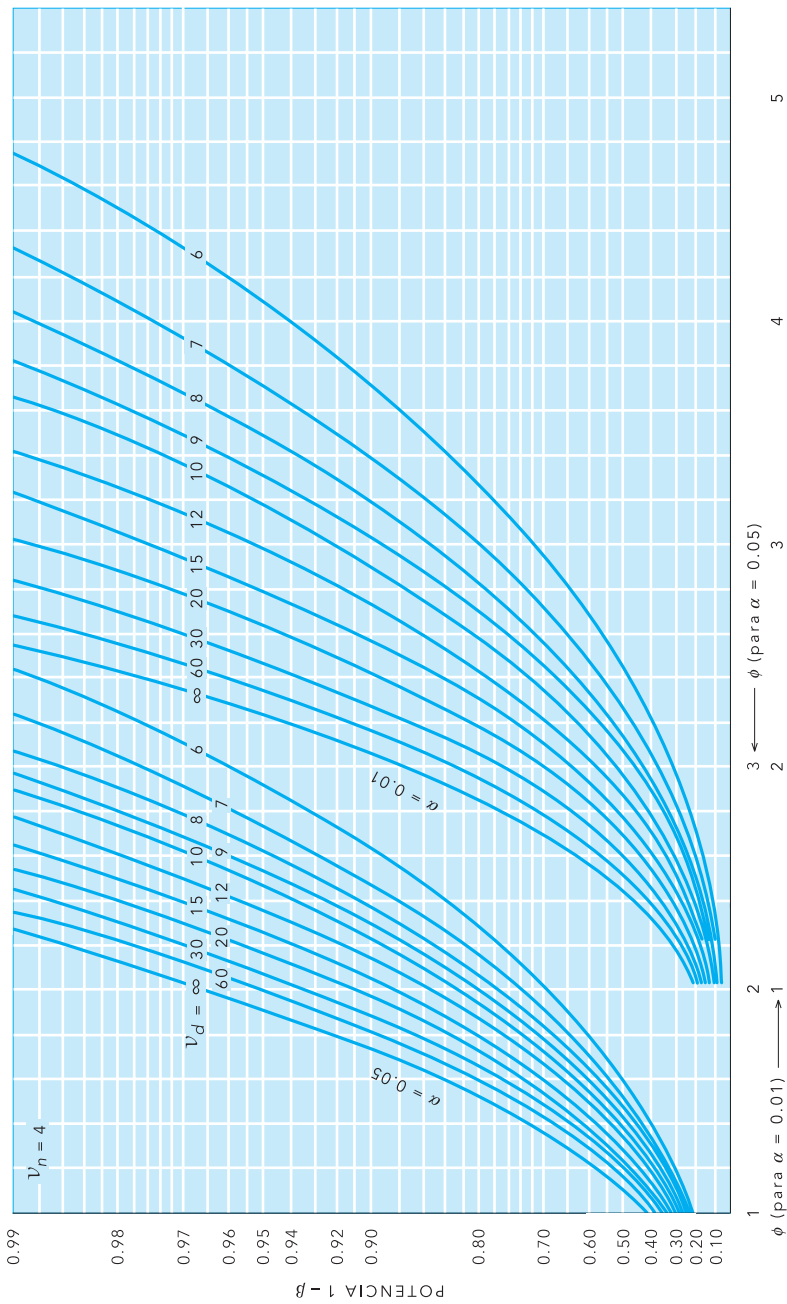


Figura B-4

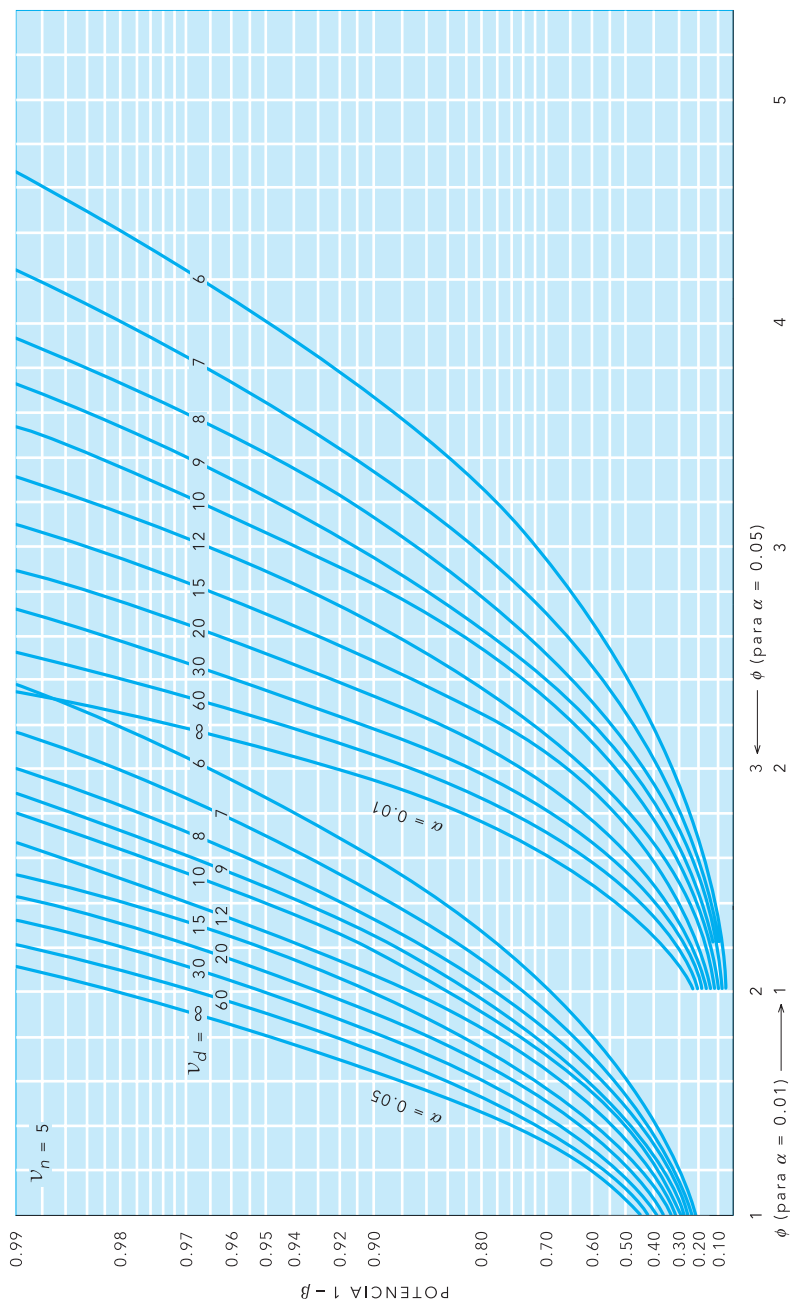


Figura B-5

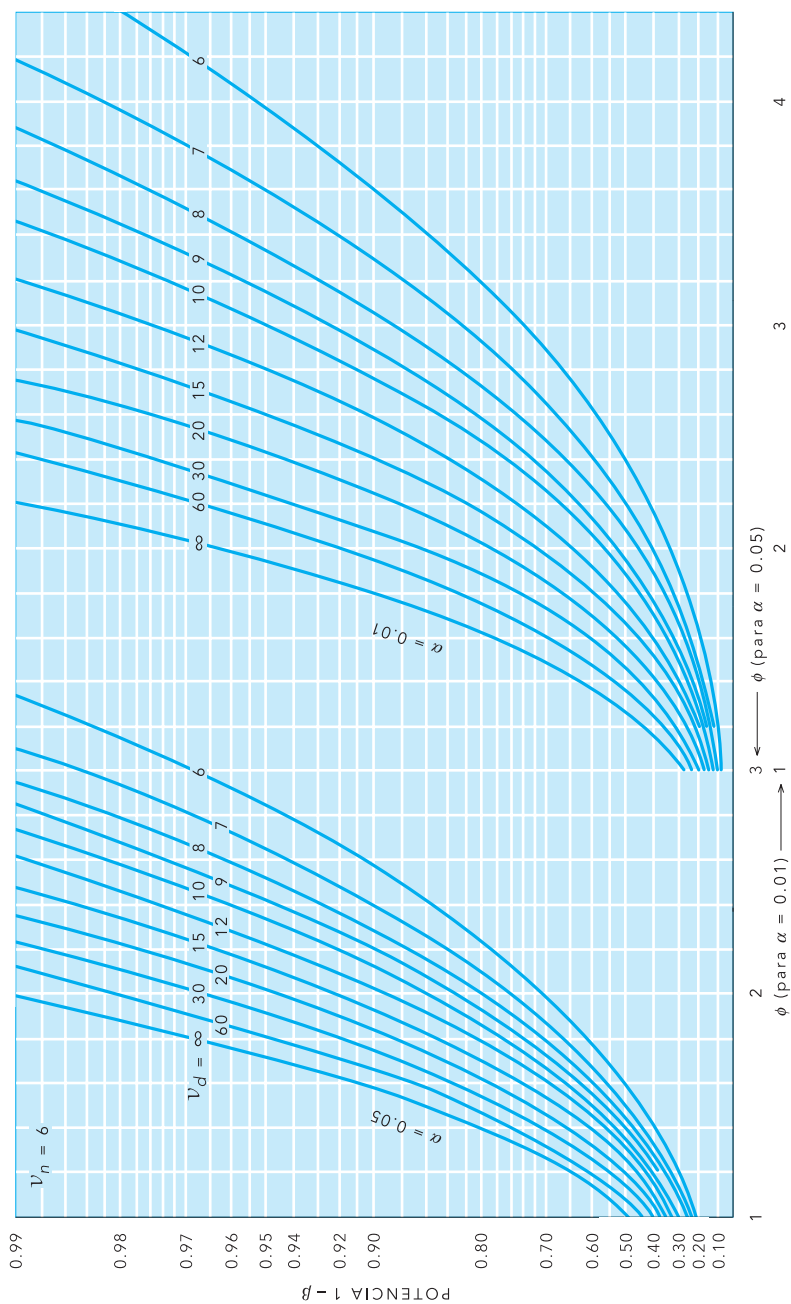


Figura B-6

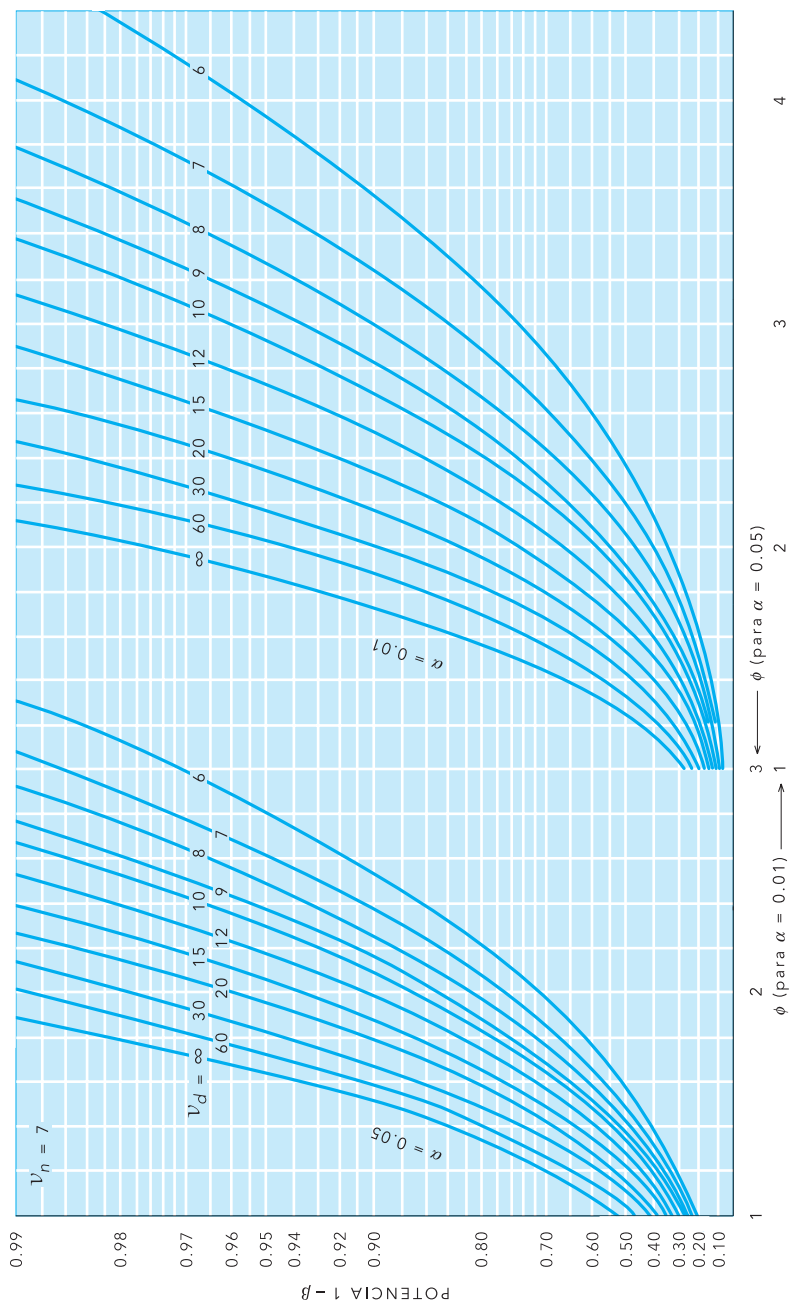


Figura B-7

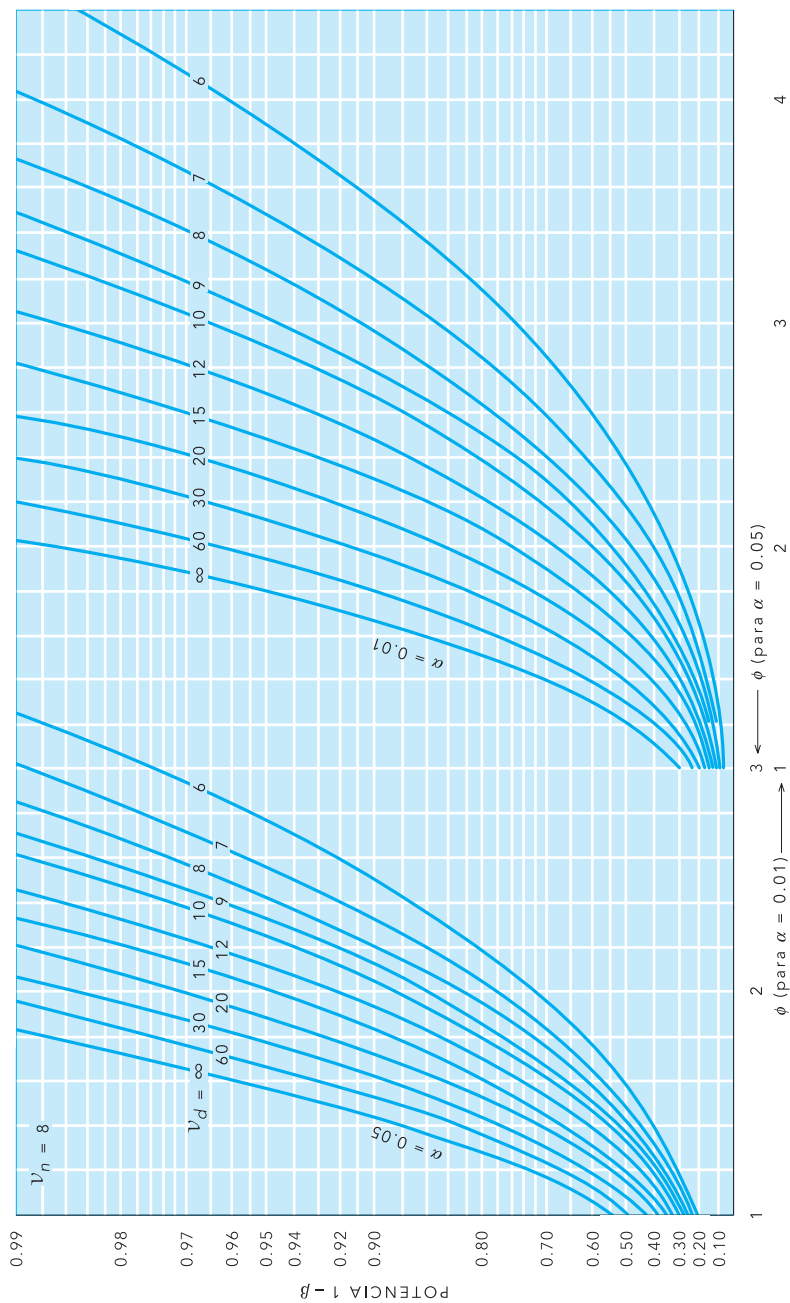


Figura B-8

Respuestas a los ejercicios

- 2-1** Media = 61 668, mediana = 13 956, desviación estándar = 117 539, 25° percentil = 7 861, 75° percentil = 70 133, media - 0.67 desviaciones estándar = 6 623, media + 0.67 desviaciones estándar = 79 604. Estos datos no parecen proceder de una población con distribución normal por varias razones: a) la media y la mediana son muy distintas; b) las observaciones son (y deben serlo, puesto que no se puede tener una carga viral negativa) mayores de cero y la desviación estándar es mayor que la media; si la población tuviera una distribución normal, incluiría cifras negativas para la carga viral, lo que es imposible; c) la relación entre los percentiles y las cifras de las desviaciones estándar en torno de la media difieren de lo esperado si los datos provinieran de una población de distribución normal.
- 2-2** Media = 4.30, mediana = 4.15, desviación estándar = 0.67, 25° percentil = 3.93, 75° percentil = 4.79, media - 0.67 desviaciones estándar = 3.82, media + 0.67 desviaciones estándar = 4.90. Estos datos aparentan haber sido obtenidos a partir de una población de distribución normal según las comparaciones de la respuesta al problema 2-1.
- 2-3** Media = 1 709.3, mediana = 1 750, desviación estándar = 824.8, 25° percentil = 877.5, 75° percentil = 2 350, media - 0.67 desviaciones es-

tándar = 1 156.7, media + 0.67 desviaciones estándar = 2 261.9. Estos datos proceden al parecer de una población de distribución normal según las comparaciones de la respuesta del problema 2-1.

- 2-4 Existe una posibilidad de cada seis de obtener los valores siguientes: 1, 2, 3, 4, 5 y 6. La media de esta población es de 3.5.
- 2-5 El resultado es una muestra obtenida a partir de la distribución de medias de una muestra de talla dos, derivada de la población descrita en el problema 2-4. Su media es un cálculo de la media de la población y la desviación estándar un cómputo del error estándar de la media de muestras de talla dos, recogidas de la población del problema 2-4.
- 3-1 $F = 8.92$, $v_n = 1$, $v_d = 28$. Estas observaciones no concuerdan con la hipótesis nula que afirma que no existe diferencia en la producción promedio de ATP en ambos grupos; se concluye que la producción de ATP depende de la resistencia a la insulina ($P < 0.01$).
- 3-2 $F = 64.18$, $v_n = 4$, $v_d = 995$. El flujo espiratorio forzado promedio no es el mismo, en promedio, en todos los grupos experimentales estudiados ($P < 0.01$).
- 3-3 $F = 35.25$, $v_n = 2$, $v_d = 207$. Cuando menos un grupo de varones representa a una población distinta ($P < 0.01$).
- 3-4 $F = 8.02$, $v_n = 5$, $v_d = 36$. Los diferentes tratamientos anteriores al acondicionamiento provocan infartos de tamaño distinto ($P < 0.01$).
- 3-5 $F = 2.15$, $v_n = 1$, $v_d = 98$. Este valor de F no es suficiente para rechazar la hipótesis según la cual no existe diferencia en la densidad ósea de las vértebras entre varones y mujeres de edad similar que han padecido fracturas vertebrales.
- 3-6 $F = 3.450$, $v_n = 3$, $v_d = 96$. Los profesionales de la salud, cuando menos en una unidad, sufren más agotamiento que otros ($P < 0.02$).
- 3-7 $F = 95.97$, $v_n = 3$, $v_d = 57$. La respuesta a los estrógenos difiere cuando menos en una cepa de ratón ($P < 0.01$).
- 3-8 No. $F = 1.11$, $v_n = 4$, $v_d = 130$, que no se acerca al valor crítico de F que define al 5% superior de los valores posibles bajo la hipótesis nula de la diferencia ausente entre los grupos, 2.37. Por consiguiente, no se puede rechazar la hipótesis nula que sostiene que todas estas muestras se obtuvieron de la misma población.
- 4-1 Para una presión media de $t = -1.969$, y para una resistencia periférica total de $t = -1.286$, cada caso posee 23 grados de libertad. Con esta cifra, 2.069 define al 5% más extremo de los valores posibles de la distribución de t cuando el tratamiento carece de efectos. Por lo tanto, estos datos no proporcionan evidencia suficiente para rechazar la hipótesis que afirma que los diversos anestésicos no producen diferencias en la presión media o la resistencia periférica total.
- 4-2 Sí. $t = 3.14$, $v = 20$, $P < 0.01$. La presión arterial descende en lugar de elevarse, pero este cambio no conviene desde el punto de vista clínico.

- 4-3** No. $t = 1.33$, $\nu = 20$, $P = 0.20$.
- 4-4** Prob. 3-1: $t = 3.967$, $\nu = 40$, $P < 0.01$; Prob. 3-5: $t = -1.467$, $\nu = 98$, $P < 0.01$. En ambos casos es posible rechazar la hipótesis nula según la cual la diferencia entre los grupos es inexistente. $t_2 = F$.
- 4-5** Las personas que trabajan en un ambiente con humo y los fumadores menores integran un subgrupo; cada uno de los demás grupos representa subgrupos definidos. A continuación se muestran los resultados de las comparaciones pareadas con la utilización de una prueba de la t de Holm (con $\nu = 995$): 1 = no fumador en un ambiente sin humo, 2 = trabajador en un ambiente contaminado, 3 = fumadores menores, 4 = fumadores moderados, 5 = grandes fumadores:

Comparación	$P_{\text{no corregida}}$	P_{crit}	$P < 0.05$
1 vs 5:	< 0.001	0.005	Sí
1 vs 4:	< 0.001	0.006	Sí
2 vs 5:	< 0.001	0.006	Sí
1 vs 3:	< 0.001	0.007	Sí
3 vs 5:	< 0.001	0.008	Sí
1 vs 2:	< 0.001	0.010	Sí
2 vs 4:	< 0.001	0.013	Sí
3 vs 4:	< 0.001	0.017	Sí
4 vs 5:	0.018	0.025	Sí
2 vs 3:	0.212	0.050	No

- 4-6** Todos los grupos tienen una función pulmonar más deficiente en comparación con los no fumadores que respiran un ambiente limpio (grupo testigo). No fumadores que trabajan en oficinas contaminadas: $q' = 6.249$, $p = 5$; fumadores menores: $q' = 7.499$, $p = 5$; fumadores moderados: $q' = 12.220$, $p = 5$; grandes fumadores: $q' = 14.558$, $p = 5$. Todos exceden los valores críticos de q' para $P < 0.01$ con $p = 5$ y 995 grados de libertad: 3.00.
- 4-7** Según la prueba de la t de Holm con 207 grados de libertad, el valor no corregido de P para los corredores de maratón, comparado con el de los sedentarios, es de < 0.001 , que es menor que el valor crítico de 0.017; para los trotadores comparados con los sedentarios es de < 0.001 , que se contrasta con 0.025; y para los maratonistas contra los trotadores es de 0.010, que se compara con 0.050. Por lo tanto, se concluye que los tres grupos difieren en forma significativa con un índice de error familiar menor de $\alpha_T = 0.05$.
- 4-8** Según la prueba de la t de Holm con 207 grados de libertad, la P no corregida para la comparación entre maratonistas y varones sedentarios es < 0.001 , que se contrasta con los valores críticos de P de 0.025, y el valor no corregido de P para la comparación entre trotadores y sedentarios

- es < 0.001 , que se compara con un valor crítico de 0.05. Ambos grupos difieren en forma significativa del grupo testigo (varones sedentarios). Por consiguiente, los dos grupos que no son sedentarios difieren en grado notable de los sedentarios. No es posible establecer ninguna aseveración sobre la diferencia posible entre trotadores y corredores puesto que las comparaciones se realizan con el grupo testigo. Nótese que los valores de la P no corregida calculada a partir de los datos son similares a los del problema 4-7. No obstante, el valor crítico de P es mayor, lo que refleja la presencia de menos comparaciones que en el problema 4-7.
- 4-9** El problema pregunta cuáles son las acciones que protegen al corazón durante una crisis de isquemia prolongada, de tal manera que se observan las comparaciones pareadas y no sólo las comparaciones con el grupo testigo. Los dos subgrupos que se basan en la prueba de la t de Holm son a) testigo, 8-p-(sulfofenil)teofilina, fenoxibenzamina y polimixina B y b) preacondicionamiento isquémico y fenilefrina. En estos subgrupos también se puede aplicar la prueba de SNK. Pese a ello, los subgrupos se tornan ambiguos con la prueba de la t de Bonferroni. La polimixina B y fenoxibenzamina pueden agruparse con el preacondicionamiento isquémico y fenilefrina o con los testigos y 8-p-(sulfofenil)teofilina. La razón de esta ambigüedad es la menor potencia que tiene la prueba de la t de Bonferroni comparada con los otros dos métodos de comparaciones múltiples.
- 4-10** Los resultados de las comparaciones pareadas son los siguientes CD-1 vs. B6, $t = 19.031$; CD-1 vs. C17/JIs, $t = 15.770$; CD-1 vs. S15/JIs, $t = 11.825$; S15/JIs vs. B6, $t = 13.191$; S15/JIs vs. C17/JIs, $t = 7.619$; C17/JIs vs. B6, $t = 6.243$. Puesto que se trata de seis comparaciones, estos valores de t deben contrastarse con el valor crítico de t que corresponde a $P = 0.05/6 = 0.0083$ con 57 grados de libertad, 2.735, para mantener la posibilidad total de concluir de forma equívoca que existe una diferencia por debajo de 5%. Al comparar los valores observados de t con este valor crítico se advierte que todos los grupos difieren en grado significativo entre sí.
- 4-11** Los resultados de las comparaciones pareadas (en el orden en que deben hacerse) son los siguientes:

Comparaciones de SNK				
Comparación	Diferencia de medias	p	q	$P < 0.05$
CD-1 vs. B6	$142 - 38 = 104$	4	22.837	Sí
CD-1 vs. S15/J1s	$142 - 60 = 82$	3	18.518	Sí
CD-1 vs. C17/J1s	$142 - 82 = 60$	2	13.370	Sí
S15/J1s vs. B6	$82 - 38 = 44$	3	10.147	Sí
S15/J1s vs. C17/J1s	$82 - 60 = 22$	2	5.255	Sí
C17/J1s vs. B6	$60 - 38 = 22$	2	5.167	Sí

Comparaciones de la prueba de la <i>t</i> de Holm				
Comparación	Diferencia de medias	<i>P</i>	<i>P</i> _{crit}	<i>P</i> < 0.05
CD-1 vs. B6	142 – 38 = 104	< 0.001	0.008	Sí
CD-1 vs. S15/J1s	142 – 60 = 82	< 0.001	0.010	Sí
CD-1 vs. C17/J1s	142 – 82 = 60	< 0.001	0.013	Sí
S15/J1s vs. B6	82 – 38 = 44	< 0.001	0.017	Sí
S15/J1s vs. C17/J1s	82 – 60 = 22	< 0.001	0.025	Sí
C17/J1s vs. B6	60 – 38 = 22	< 0.001	0.050	Sí

Para $\alpha_T = 0.05$ y $\nu_d = 57$, los valores críticos de q (con interpolación en el cuadro 4-3) son de 3.745 para $p = 4$, 3.435 para $p = 3$ y 2.853 para $p = 2$. Todas las comparaciones están sujetas a los valores de q que superan a los valores críticos. En consecuencia, existen cuatro subgrupos. Nótese que, a diferencia de los resultados de las comparaciones múltiples que utilizaron las pruebas de la *t* de Bonferroni, las pruebas de SNK y la *t* de Holm suministran definiciones claras de los subgrupos.

4-12 Se aplica la prueba de SNK para comparaciones múltiples puesto que existen tantas comparaciones que la prueba de la *t* de Bonferroni sería demasiado conservadora. Los resultados de estas comparaciones son los siguientes:

	Diferencia de medias	<i>q</i>	<i>p</i>
G/M vs. G/S	65.2 – 43.9 = 21.3	5.362	6
G/M vs. SDU/M	65.2 – 46.4 = 18.8	4.733	5
G/M vs. ICU/S	65.2 – 49.9 = 15.3	3.852	4
G/M vs. ICU/M	65.2 – 51.2 = 14.0	3.525	3
G/M vs. SDU/S	65.2 – 57.3 = 7.9	1.989	2
SDU/S vs. G/S	57.3 – 43.9 = 13.4	3.374	5
SDU/S vs. SDU/M	57.3 – 46.4 = 10.9	2.744	4
SDU/S vs. ICU/S	57.3 – 49.9 = 7.4	1.863	3
SDU/S vs. ICU/M	57.3 – 51.2 = 6.1	1.536	2
ICU/M vs. G/S	51.2 – 43.9 = 7.3	1.838	4
ICU/M vs. SDU/M	51.2 – 46.4 = 4.8	1.208	3
ICU/M vs. ICU/S	51.2 – 49.9 = 1.3	0.327	2
ICU/S vs. G/S	49.9 – 43.9 = 6.0	1.511	3
ICU/S vs. SDU/M	49.9 – 46.4 = 3.5	0.881	2
SDU/M vs. G/S	46.4 – 43.9 = 2.5	0.629	2

Para $\nu_d = 90$ y $\alpha_T = 0.05$, los valores críticos de q (con interpolación en el cuadro 4-3) son de 4.1 para $p = 6$, 3.9 para $p = 5$, 3.7 para $p = 4$, 3.4 para $p = 3$ y 2.8 para $p = 2$. Por consiguiente, sólo las primeras cuatro comparaciones en el cuadro anterior son relevantes. Estos resultados indi-

can que existen dos grupos de unidades en términos de agotamiento: uno se integra con la unidad de medicina general (G/M) y las unidades de hospitalización quirúrgica y de reducción (SDU/S) y el otro con ambas unidades médicas (SDU/S y SDU/M), las dos de cuidados intensivos (UCI/S y UCI/M), y la unidad de cirugía general (G/S). Nótese la ambigüedad de los resultados con SDU/S en ambos grupos. Este tipo de ambigüedad surge de modo ocasional en las pruebas de comparaciones múltiples, en especial cuando se comparan numerosas medias (p. ej., tratamientos). Basta recurrir al sentido común para interpretar los resultados.

4-13 a No, b No, c No, d Sí.

5-1 Sí. $\chi^2 = 1.247$, $\nu = 1$, $P = 0.264$; No.

5-2 Suicidio violento: $\chi^2 = 1.380$, χ^2 corregida de Yates = 0.870, $\nu = 1$, $P > 0.25$; suicidio bajo influencia alcohólica: $\chi^2 = 18.139$, χ^2 corregida de Yates = 16.480, $\nu = 1$, $P < 0.001$; BAC $> = 150$ mg/100 ml: $\chi^2 = 19.20$, χ^2 corregida de Yates = 17.060, $\nu = 1$, $P < 0.001$; suicidio durante el fin de semana: $\chi^2 = 4.850$, χ^2 corregida de Yates = 4.020, $\nu = 1$, $P < 0.02$; divorcio de los padres: $\chi^2 = 5.260$, χ^2 corregida de Yates = 4.340, $\nu = 1$, $P < 0.05$; violencia de los padres: $\chi^2 = 9.870$, χ^2 corregida de Yates = 8.320, $\nu = 1$, $P < 0.01$; alcoholismo de los padres: $\chi^2 = 4.810$, χ^2 corregida de Yates = 3.890, $\nu = 1$, $P < 0.05$; alcoholismo paterno: $\chi^2 = 5.630$, χ^2 corregida de Yates = 4.570, $\nu = 1$, $P < 0.05$; conducta suicida de los padres: $\chi^2 = 1.570$, χ^2 corregida de Yates = 0.770, $\nu = 1$, $P > 0.2$; crianza en orfanato: $\chi^2 = 4.000$, $P < 0.05$, χ^2 corregida de Yates = 2.640, $\nu = 1$, $P > 0.1$. Los factores clave son, al parecer, el suicidio bajo la influencia del alcohol, BAC $> = 150$ mg/100 ml, el suicidio durante los fines de semana, el divorcio de los padres, la violencia de los padres, el alcoholismo de los padres y el alcoholismo paterno. Obsérvese que la importancia de la crianza en un orfanato cambió al aplicar la corrección de Yates. No obstante, la confianza tan elevada que puede tenerse en estas diferencias quizá no basta para tener valor predictivo en todos los adolescentes.

5-3 Existe la posibilidad de que la declinación de las familias a responder el interrogatorio refleje una diferencia sistemática entre los 106 suicidios que se incluyeron y los que se excluyeron. Una manera de investigar si esta situación dio lugar a sesgos consiste en comparar lo que se sabe sobre las familias que concedieron entrevistas y las que no lo hicieron (mediante ciertas variables como la edad, el nivel socioeconómico, el sexo de la víctima) para observar si existen diferencias sistemáticas. Si no se reconocen diferencias, tal vez la falta de entrevistas no constituye un problema. Si se advierten diferencias, la falta de entrevistas tal vez induzca sesgos en las conclusiones del análisis.

5-4 Para los tres grupos, $\chi^2 = 21.176$, $\nu = 2$, $P < 0.001$; por tanto, existe evidencia de que al menos un grupo difiere en cuanto al número de remi-

siones. Si la tabla se subdivide para comparar sólo la nefazodona con la psicoterapia se obtiene lo siguiente:

	Remisión	Sin remisión
Nefazodona	36	131
Psicoterapia	41	132

$\chi^2 = 0.220$, χ^2 corregida de Yates = 0.120, $\nu = 1$, $P > 0.6$. No hay suficiente evidencia para concluir que estos dos tratamientos producen índices de remisión distintos. Hay que reunir los resultados y compararlos con la combinación de nefazodona y psicoterapia.

	Remisión	Sin remisión
Nefazodona o psicoterapia solas	77	263
Nefazodona y psicoterapia	75	104

$\chi^2 = 20.990$, χ^2 corregida de Yates = 20.070, $\nu = 1$, $P < 0.001$ antes de la corrección de Bonferroni. Si se realizan dos comparaciones, ambos valores de P se deben duplicar para obtener 0.002 en los dos casos. Por consiguiente, los resultados son todavía significativos incluso si se realizan comparaciones múltiples. (Se obtendrían resultados similares al aplicar la corrección de Holm a la ji cuadrada.) Por lo tanto, la combinación de nefazodona con psicoterapia funciona mejor que cualquiera de los tratamientos en forma aislada.

5-5 $\chi^2 = 74.93$, $\nu = 2$, $P < 0.001$. Estos resultados sugieren que el ritmo con el que los sujetos se enferman es directamente proporcional a su consumo de agua.

5-6 Para los autores honorarios de las revistas, la tabla de contingencia es la siguiente:

Revista	No hay autores honorarios	Artículos con autores honorarios
<i>American Journal of Cardiology</i>	115	22
<i>American Journal of Medicine</i>	87	26
<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>	111	14
<i>Annals of Internal Medicine</i>	78	26
<i>Journal of the American Medical Association</i>	150	44
<i>New England Journal of Medicine</i>	112	24

$\chi^2 = 11.026$, $\nu = 5$, $0.10 < P < 0.05$, de manera que no se rechaza la hipótesis nula según la cual el número de autores honorarios no varía en las distintas revistas. Por lo tanto, no hay necesidad de subdividir la tabla en revistas de gran y escasa circulación. (Esta conclusión negativa debe considerarse preliminar, ya que el valor crítico de χ^2 para $P = 0.05$ es de 11.070, que los datos pasan por alto.) En total, 156 de 809 artículos (19%) incluyen a autores honorarios.

Para los autores fantasma de las revistas, la tabla de contingencia es:

Revista	No hay autores fantasma	Artículos con autores fantasma
<i>American Journal of Cardiology</i>	124	13
<i>American Journal of Medicine</i>	108	15
<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>	112	13
<i>Annals of Internal Medicine</i>	98	16
<i>Journal of the American Medical Association</i>	184	14
<i>New England Journal of Medicine</i>	114	22

$\chi^2 = 8.331$, $\nu = 5$, $0.25 < P < 0.10$, de tal modo que no se rechaza la hipótesis nula que sostiene que la cantidad de autores fantasma no varía en las diversas revistas. En consecuencia, no hay necesidad de subdividir la tabla en revistas de gran y escasa circulación. En total, 93 de 809 artículos (11%) incluyen a autores fantasma.

5-7 $\chi^2 = 4.880$, χ^2 corregida de Yates = 4.450, $\nu = 1$, $P < 0.05$; sí.

5-8 Para los sujetos que reciben tratamiento, el número esperado de pacientes cuando menos en una celda es menor de cinco, de forma que el análisis se debe realizar con la prueba exacta de Fisher, que arroja $P = 0.151$. No existe diferencia significativa en las respuestas para estas dos pruebas en los sujetos sometidos a tratamiento. El número de observaciones para los individuos que no reciben terapia es suficiente para utilizar la prueba de la χ^2 ; $\chi^2 = 2.732$ con un grado de libertad, $P = 0.098$, de tal manera que no se concluye que las respuestas a ambas pruebas difieren en las personas con cardiopatía isquémica que no reciben tratamiento.

5-9 $\chi^2 = 5.185$, $\nu = 1$, $P < 0.025$; sí. $\chi^2 = 2.273$, $\nu = 1$, $0.25 > P > 0.1$; los resultados no cambian puesto que los pacientes “borrados” no se distribuyen al azar entre los tratamientos. El estudio se debe analizar con la inclusión de los pacientes que se excluyeron del análisis original, ya que el desenlace es la muerte o alguna otra complicación, y los pacientes excluidos perecieron.

- 5-10** $\chi^2 = 8.8124$, $\nu = 1$, $P < 0.005$. No debe alcanzarse la misma conclusión si se observó a la población completa dado que la muestra no estaría sesgada por los índices diferenciales de hospitalización.
- 5-11** OR = 1.40, $\chi^2 = 14.122$ con un grado de libertad; $P < 0.001$. El tabaquismo incrementa en grado notorio la probabilidad de padecer cáncer de células renales.
- 5-12** OR = 0.74, $\chi^2 = 4.556$ con un grado de libertad; $P = 0.03$. Dejar de fumar reduce de forma notoria el riesgo de padecer cáncer de células renales.
- 5-13** RR = 0.61, $\chi^2 = 127.055$ con un grado de libertad; $P < 0.001$. La hormonoterapia reduce el riesgo de mortalidad en comparación con las mujeres que no la utilizan.
- 5-14** RR = 1.00, $\chi^2 = 0.002$ con un grado de libertad; $P = 0.962$. La hormonoterapia previa no modifica el riesgo de mortalidad si se compara con las mujeres que nunca se sometieron a ella.
- 6-1** $\delta/\sigma = 1.1$ y $n = 9$; según la figura 6-9, la potencia = 0.63.
- 6-2** $\delta/\sigma = 0.55$ y potencia = 0.80; según la figura 6-9, $n = 40$.
- 6-3** Para la presión media: $\delta = 0.25 \times 76.8 \text{ mmHg} = 19.2 \text{ mmHg}$, $\sigma = 17.8 \text{ mmHg}$ (según el cálculo de la varianza acumulada), así que $\delta/\sigma = 1.08$, $n = 9$ (el tamaño de la muestra más pequeña). Según la figura 6-9, la potencia = 0.63. Para la resistencia periférica total, $\delta/\sigma = 553/1154 = 0.48$, $n = 9$. Según la figura 6-9, la potencia = 0.13.
- 6-4** La potencia es de 93% con base en una diferencia de la densidad ósea de 14, que corresponde a 20% de 70.3.
- 6-5** Veinte personas en cada grupo, según una diferencia de 21, que corresponde a 30% de 70.3.
- 6-6** Potencia = 0.80.
- 6-7** Potencia = 0.36 para identificar un cambio de 5 mg/100 ml; potencia = 0.95 para identificar un cambio de 10 mg/100 ml.
- 6-8** $N = 183$.
- 6-9** El patrón esperado de la respuesta es el siguiente:

Antibiótico	Remisión	Sin remisión	Total
Nefazodona	0.098	0.195	0.293
Psicoterapia	0.116	0.232	0.347
Ambos	0.180	0.180	0.359
Total	0.393	0.607	1.000

$\phi = 2.1$, $\nu_n = (3 - 1)(2 - 1) = 2$, de modo que según la figura 6-10, la potencia = 0.90.

- 6-10** $N \cong 140$.

- 7-1** Intervalo de confianza de 95%: 1 233 a 2 185 ng/g; intervalo de confianza de 90%: 1 319 a 2 100 ng/g.

- 7-2** Intervalo de confianza de 95% para la diferencia: 0.72 a 3.88 μ mol/g de músculo/min. Puesto que este intervalo no incluye a cero, se rechaza la hipótesis nula de la diferencia ausente ($P < 0.05$).
- 7-3** Intervalos de confianza de 95%: gel anestésico: cero a 0.17; placebo: 0.08 a 0.32; diferencia, -0.28 a $+0.04$. No es posible rechazar la hipótesis nula de la diferencia ausente del efecto entre el placebo y el gel anestésico. Ésta es la misma conclusión inferida en el problema 5-1.
- 7-4** No fumadores, ambiente limpio: 3.03 a 3.31; no fumadores, ambiente contaminado: 2.58 a 2.86; fumadores menores: 2.49 a 2.77; fumadores moderados: 2.15 a 2.43; grandes fumadores: 1.98 a 2.26. Los no fumadores en ambiente contaminado y los fumadores menores se superponen, de tal forma que pueden considerarse un subgrupo, al igual que los fumadores moderados y los grandes fumadores. Los no fumadores en un ambiente limpio constituyen un tercer subgrupo.
- 7-5** 1946: 17 a 31%; 1956: 22 a 36%; 1966: 43 a 59%; 1976: 48 a 64%.
- 7-6** Intervalo de confianza de 95% para 90% de la población: -517.67 a $3\,936.25$ ng/g de lípido; intervalo de confianza de 95% para 95% de la población: -930.07 a $4\,348.65$ ng/g de lípido. Las cifras negativas en los extremos inferiores de los intervalos de confianza son miembros posibles de las poblaciones reales; estos números negativos reflejan la naturaleza conservadora de este cálculo basado en muestras pequeñas.
- 7-7** OR = 1.40. El intervalo de confianza de 95% es de 1.18 a 1.66, que no incluye a uno. Por lo tanto, se concluye que fumar incrementa de manera significativa la posibilidad de desarrollar cáncer de células renales.
- 7-8** OR = 0.74. El intervalo de confianza de 95% es de 0.57 a 0.97, que no incluye a uno. Por consiguiente, se infiere que dejar de fumar reduce en grado relevante la posibilidad de desarrollar cáncer de células renales.
- 7-9** RR = 0.61. El intervalo de confianza de 95% es de 0.55 a 0.66, que no incluye a uno. Por lo tanto, se concluye que la hormonoterapia sustitutiva reduce el riesgo de morir.
- 7-10** RR = 1.00. El intervalo de confianza de 95% es de 0.94 a 1.07, que incluye a uno. Por consiguiente, no se puede concluir que la hormonoterapia sustitutiva previa reduzca el riesgo de morir.
- 8-1** **a:** $a = 3.0$, $b = 1.3$, $r = 0.79$; **b:** $a = 5.1$, $b = 1.2$, $r = 0.94$; **c:** $a = 5.6$, $b = 1.2$, $r = 0.97$. Nótese que el coeficiente aumenta de manera directamente proporcional al orden de datos.
- 8-2** **a:** $a = 24.3$, $b = 0.36$, $r = 0.561$; **b:** $a = 0.5$, $b = 1.15$, $r = 0.599$. La parte **a** ilustra el gran efecto que puede tener un punto lejano sobre la línea de regresión. La parte **b** señala que, pese a que los datos exhiben dos patrones distintos, éstos no se reflejan cuando se traza una sola línea de regresión a través de los datos. Este problema ilustra la razón por la que es importante observar los datos antes de trazar las líneas de regresión.

- 8-3** $a = 3.0$, $b = 0.5$, $r = 0.82$ para los cuatro experimentos, al margen de que los patrones de los datos difieran en cada experimento. Sólo los datos del experimento 1 concuerdan con el análisis de la regresión lineal.
- 8-4** Sí. A medida que aumenta la concentración de PCB en la leche materna, el IQ pediátrico a los 11 años desciende; la pendiente es de -0.021 (error estándar, 0.00754 , de manera que $t = -2.8$ con 12 grados de libertad; $P < 0.05$). La correlación entre producto y momento de Pearson, r , es de -0.63 (también $P < 0.05$). Asimismo, habría sido posible probar la hipótesis de la relación ausente con la aplicación de una correlación ordinal de Spearman, que suministraría $r_s = -0.610$ ($P < 0.05$).
- 8-5** Se aplica el método de Bland-Altman para comparar los dos procedimientos utilizados para medir el estradiol. La diferencia promedio es de -25 pg/ml y la desviación estándar de las diferencias es de 19 pg/ml. Estos resultados sugieren que los métodos no concuerdan del todo, ya que la gota de sangre arroja resultados más reducidos y una mayor variabilidad de los resultados de ambos métodos respecto de la magnitud de las observaciones.
- 8-6** Estos resultados de la regresión se calculan después de realizar las regresiones de la fuerza de relajación como variable dependiente contra \log_{10} (concentración de arginina) como variable independiente:

	Pendiente	Intersección	$s_{y \cdot x}$	P
Acetilcolina	-7.85	-50.5	13.80	0.024
A23187	-10.40	-57.5	15.10	0.010
Cálculo común	-9.06	-54.1	14.16	0.001

Para llevar a cabo la prueba global de coincidencia, se calcula:

$$s_{y \cdot x_p}^2 = \frac{(11 - 2)13.80^2 + (13 - 2)15.10^2}{11 + 13 - 4} = 211.40$$

y:

$$s_{y \cdot x_{imp}}^2 = \frac{(11 + 13 - 2)14.16^2 - (11 + 13 - 4)211.40}{2} = 91.56$$

de manera que $F = 91.56/211.40 = 4.33$ con $v_n = 2$ y $v_d = 20$, que ni siquiera se acerca al valor crítico de 3.49 necesario para rechazar la hipótesis nula de la diferencia ausente con $P < 0.05$. Por lo tanto, no es posible rechazar la hipótesis nula de la diferencia ausente entre ambas relaciones; en vista del valor tan reducido de F , se puede estar relativa-

mente seguro de concluir que los dos estímulos tienen efectos similares sobre la fuerza (relajación arterial).

- 8-7** Existe una relación significativa. $r_s = 0.912$, $n = 20$, $P < 0.001$.
- 8-8** Sí. $r_s = 0.899$; $P < 0.001$. Las calificaciones clínicas superiores se acompañan de una mayor cantidad de placa.
- 8-9** $r_s = 0.472$, $n = 25$, $P = 0.018$. Existe una relación significativa entre estos dos métodos para medir la extensión del cáncer, pero la correlación es tan débil que no se pueden utilizar de manera indistinta para fines clínicos.
- 8-10** Potencia = 0.999.
- 8-11** $n = 20$, de modo que el estudio se pudo efectuar con una muestra más pequeña.
- 8-12** Para responder a esta pregunta se asignan regresiones lineales a los dos grupos de varones y luego se realiza una prueba global de coincidencia. Para los testigos $I = -1.77R + 2.59$, $r = 0.800$, $s_{\text{pendiente}} = 0.369$, $s_{\text{intersección}} = 0.336$, $s_{I \times R} = 0.125$, $n = 15$. Para los familiares: $I = -0.18R + 0.932$, $r = 0.075$, $s_{\text{pendiente}} = 0.651$, $s_{\text{intersección}} = 0.932$, $s_{I \times R} = 0.219$, $n = 15$. Para la regresión común: $I = -1.09R + 1.88$, $r = 0.432$, $s_{\text{pendiente}} = 0.441$, $s_{\text{intersección}} = 0.405$, $s_{I \times R} = 0.211$, $n = 30$. Prueba global de coincidencia: $F = 6.657$ con $v_n = 2$ y $v_d = 26$; $P < 0.01$; las relaciones son distintas. Se buscan diferencias en las pendientes: $t = -2.137$, $v = 26$, $P < 0.05$. Se identifican diferencias en las intersecciones: $t = 2.396$, $v = 26$, $P < 0.05$. Por lo tanto, las pendientes e intersecciones de ambas líneas son muy distintas. La relación entre el acondicionamiento físico y el índice insulínico es diferente en estos dos grupos de varones.
- 9-1** Sí. La prueba emparejada de la t arroja $t = 4.69$ con $v = 9$, de manera que $P < 0.002$.
- 9-2** Existe una diferencia significativa. $t = 6.160$ con $v = 7$, $P < 0.001$.
- 9-3** $\delta = 9$ mseg (que es la mitad de la diferencia de 18 mseg observada en el problema 9-2) y $\sigma = 8.3$ mseg, la desviación estándar de las diferencias antes y después de respirar el humo del cigarro, de tal forma que el parámetro de la no centralidad $\phi = 9/8.3 = 1.1$. Según la gráfica de potencia de la figura 6-9, la potencia es de 0.75.
- 9-4** $F = 37.94$, $v_n = 1$, $v_d = 7$, $P < 0.01$. $F = t^2$.
- 9-5** $F = 0.519$, $v_n = 2$, $v_d = 6$. Este valor no llega a 5.14, que es el valor crítico que define al 5% mayor de valores posibles de F en estos experimentos. Por consiguiente, no hay evidencia suficiente para concluir que existen diferencias de la proteína C reactiva con el tiempo ($P > 0.50$).
- 9-6** Hay diferencias significativas entre las diversas circunstancias experimentales ($F = 50.77$, $v_n = 3$, $v_d = 33$). Las comparaciones múltiples mediante el promedio residual al cuadrado y la prueba de la t de Holm muestran que la concentración de testosterona es mayor antes de la captura que después. Además, la concentración de testosterona después de

48 h tras la captura es reducida si se compara con el momento de la captura y 12 h después de ella, que no difieren.

- 9-7** El análisis de la varianza con medidas repetidas suministra una $F = 4.56$ con $\nu_n = 2$ y $\nu_d = 12$, así que $P < 0.05$ y la ingestión alimentaria total parece diferir en los diversos grupos. Las comparaciones múltiples (ya sea con las pruebas de la t de Bonferroni o con la de SNK) revelan que el consumo de alimentos a una presión de 10 y 20 mmHg difiere en grado notorio de la ingestión a una presión de 0 mmHg, pero entre sí. A los sujetos no se les mencionó la finalidad verdadera ni el diseño del estudio para evitar los sesgos en sus respuestas.
- 9-8** $\delta = 100$ ml, $\sigma = \sqrt{MS_{\text{res}}} = \sqrt{5438} = 74$ ml. $\phi = 1.45$. Potencia = 0.50 o 50% de posibilidades de encontrar el efecto objetivo con el diseño del estudio.
- 9-9** Según la prueba de McNemar: $\chi^2 = 4.225$, $\nu = 1$, $P < 0.05$. No; la indometacina es considerablemente mejor que el placebo.
- 9-10** Cuando los datos se presentan en este formato, se analizan como tabla de contingencia 2×2 . $\chi^2 = 2.402$, $\nu = 1$, $P < 0.10$, de manera que no existe una relación de consideración entre el fármaco y la persistencia del conducto. Esta prueba, a diferencia del análisis del problema 9-8, no identificó un efecto puesto que ignora la naturaleza emparejada de los datos; por lo tanto, es menos potente.
- 10-1** Para los costos anuales promedio de laboratorio: $W = -72$, $n = 12$ (existe un cero en los costos), $P < 0.02$. Para los costos de los medicamentos: $W = 28$, $n = 13$, $P > 0.048$. En consecuencia, la auditoría redujo la cantidad de dinero que se gastaba en análisis de laboratorio pero no en medicamentos. No se observó una relación de importancia entre el dinero gastado en análisis de laboratorio y el monto invertido en fármacos ($r_s = 0.201$, $P > 0.5$).
- 10-2** $z_T = 2.003$, $P < 0.05$; se reconoce una diferencia significativa en la observancia de ambos grupos. (Ajustes para los empates, $z_T = 2.121$, $P < 0.05$.)
- 10-3** La prueba de Kruskal-Wallis arroja una $H = 15.161$ con $\nu = 3$, $P = 0.002$. Se identifica una diferencia notable entre los tratamientos. La prueba de Student-Newman-Keuls revela que existen tres subgrupos: a) basal, b) información y c) tarjetas más pláticas semanales y tarjetas solas.
- 10-4** Problema 9-5: la endotoxina y el salbutamol no modificaron la concentración de CRP ($\chi_r^2 = 1.5$, $k = 3$, $n = 4$, $P > 0.05$). Problema 9-6: se capturan las diferencias importantes de los niveles de testosterona ($\chi^2 = 27.3$, $\nu = 3$, $P < 0.001$). Mediante la prueba de SNK con $\alpha_T = 0.05$, se trata de dos subgrupos: la concentración de testosterona es mayor antes de la captura; la concentración en los otros tres momentos no difiere de modo significativo.
- 10-5** $T = 195.0$, $n_S = 15$, $n_B = 15$; $z_T = 1.519$ y $0.1 > P > 0.05$. Al parecer, la concentración de colesterol no difiere.

- 10-6** La prueba de la suma de los rangos de Mann-Whitney suministra una $z_T = 3.864$ ($P < 0.001$), de manera que los toxicómanos adictos al juego revelan conductas sexuales más arriesgadas que los toxicómanos sin adicción al juego.
- 10-7** $H = 17.633$ con tres grados de libertad; $P < 0.01$, de tal forma que existe evidencia poderosa según la cual la satisfacción con el peso difiere en estos cuatro grupos de estudiantes. La comparación pareada con la prueba de Dunn muestra que los niños de quinto grado, las niñas de quinto y los niños de octavo forman un subgrupo, mientras que las niñas de octavo grado integran el segundo subgrupo.
- 10-8** Sí, G es una prueba estadística genuina. La distribución de las muestras de G cuando $n = 4$:

G	Posibles maneras de obtener el valor	Probabilidad
0	1	1/16
1	4	4/16
2	6	6/16
3	4	4/16
4	1	1/16

Donde $n = 6$:

G	Posibles maneras de obtener el valor	Probabilidad
0	1	1/64
1	6	6/64
2	15	15/64
3	20	20/64
4	15	15/64
5	6	6/64
6	1	1/64

G no se puede emplear para concluir que el tratamiento en el problema tuvo un efecto con $P < 0.05$ puesto que los dos valores más extremos (esto es, las dos colas de la distribución de la muestra de G), 1 y 4, ocurren a $1/16 + 1/16 = 1/8 = 0.125 = 12.5\%$ del tiempo, que es mayor de 5%. G se puede usar para $n = 6$, donde los valores extremos, 1 y 6, ocurren $1/64 + 1/64 = 2/64 = 0.033\%$ del tiempo, de manera que los valores críticos (dos colas) más cercanos a 5% son 1 y 6.

- 11-1** A continuación se muestra la curva de supervivencia en forma tabulada.

Mes	Supervivencia acumulada, $\hat{S}(t)$	Error estándar	Intervalo de confianza de 95%	
			Inferior	Superior
1	0.971	0.0291	0.919	1.000
2	0.946	0.0406	0.866	1.000
3	0.858	0.0611	0.738	0.978
4	0.828	0.0657	0.699	0.957
5	0.799	0.0697	0.662	0.936
6	0.769	0.0732	0.626	0.912
7	0.739	0.0761	0.590	0.888
8	0.680	0.0807	0.522	0.838
9	0.651	0.0824	0.490	0.813
12	0.586	0.0861	0.417	0.755
13	0.521	0.0879	0.349	0.693
15	0.488	0.0883	0.315	0.661
16	0.455	0.0882	0.282	0.628
20	0.358	0.0854	0.191	0.525
21	0.260	0.0785	0.106	0.414
28	0.233	0.0756	0.085	0.381
34	0.186	0.0716	0.046	0.326
56	0.124	0.0695	0.000	0.260
62	0.062	0.0559	0.000	0.172
84	0.000	0.0000	0.000	0.000

El promedio de supervivencia es de 14 meses.

11-2 Las curvas de supervivencia para ambos grupos son:

Calificación IADL alta		Calificación IADL baja	
Mes	Supervivencia, $\hat{S}_{alta}(t)$	Mes	Supervivencia, $\hat{S}_{baja}(t)$
14	0.988	6	0.967
20	0.963	12	0.934
24	0.925	18	0.867
28	0.913	24	0.85
30	0.887	28	0.782
38	0.861	32	0.714
48	0.834	36	0.643
		42	0.584
		47	0.522
		48	0.48

Se aplica la prueba del orden logarítmico para comparar ambas curvas de supervivencia. La suma de las diferencias entre el número esperado y el observado de supervivencias en cada momento es de -13.243 ; el error estándar de las diferencias es de 3.090 , de manera que $z = -4.285$ (o -4.124 con la corrección de Yates). Se infiere que la supervivencia en estos dos grupos de individuos señala diferencias de consideración, $P < 0.001$.

11-3 a) Las curvas de supervivencia y los intervalos de confianza de 95% son:

Diagnosticado en 1975–1979					Diagnosticado en 1980–1984				
Mes	Supervivencia	SE	Bajo 95% CI	Alto 95% CI	Mes	Supervivencia	SE	Bajo 95% CI	Alto 95% CI
2	0.940	0.034	0.873	1.000	2	0.920	0.038	0.846	0.994
4	0.860	0.049	0.764	0.956	4	0.900	0.042	0.763	0.928
6	0.800	0.057	0.688	0.912	6	0.840	0.052	0.738	0.942
8	0.720	0.063	0.597	0.843	8	0.640	0.068	0.507	0.773
12	0.679	0.066	0.550	0.808	12	0.560	0.070	0.423	0.697
14	0.617	0.069	0.482	0.752	14	0.500	0.071	0.361	0.639
18	0.575	0.071	0.436	0.714	22	0.457	0.071	0.318	0.596
24	0.552	0.071	0.413	0.691	24	0.435	0.071	0.296	0.574
30	0.508	0.072	0.367	0.649	30	0.391	0.070	0.254	0.528
36	0.486	0.072	0.345	0.627	36	0.326	0.068	0.193	0.459
54	0.462	0.073	0.322	0.604	48	0.283	0.065	0.156	0.410
56	0.438	0.073	0.299	0.581	56	0.236	0.062	0.114	0.358
60	0.413	0.073	0.276	0.558	60	0.212	0.060	0.094	0.330

b) La supervivencia promedio para los niños diagnosticados entre 1974 y 1979 es de 36 meses y la de los que se diagnosticaron entre 1980 y 1984 de 14 meses. c) La prueba del orden logarítmico arroja una $z = 1.777$ (1.648 con la corrección de Yates). Este valor de z no es mayor que el valor crítico de z para $\alpha = 0.05$, 1.960, de modo que no es posible concluir que existe una diferencia significativa entre los niños diagnosticados entre 1974 y 1979 y 1980 y 1984. d) La potencia para reconocer la diferencia especificada es de 0.62. e) Si la mortalidad constante en el segundo grupo es de 0.20, debe haber 104 muertes y un total de 149 sujetos en el estudio; si la mortalidad constante es de 0.15, debe haber 65 muertes y 89 sujetos.