

1. Medidas de asociación | Táboas 2 x 2

O estudo da relación entre dúas variables cualitativas **A** e **B** ten interese na investigación experimental na que medir variables numericamente pode resultar máis complexo que expresar o resultado de xeito cualitativo. Un dos obxectivos chave en epidemioloxía é detectar factores de risco asociados a enfermidades concretas e, cando exista, cuantificar esta asociación. Nese caso, **A** soe representar a exposición ou non ó posible factor de risco (diabetes) e **B**, a ausencia ou presenza da enfermidade (COVID-19 con síntomas graves). Neste contexto, distínguense tres tipos de deseños básicos descritos a continuación:

Transversais ou de prevalencia	De seguimento ou de cohortes	Retrospectivos ou casos-contróis
O seu obxectivo é estimar a prevalencia (proporción de individuos enfermos nun instante dado na poboación). Para iso, seleccionan unha gran mostra representativa da poboación e calculan a proporción mostral de enfermos.	Para unha mostra de individuos sans expostos ó factor de risco e outra de sans non expostos estudan a súa evolución durante un período de tempo, anotándose cantos contraen a enfermidade en cada grupo. Este deseño permite estimar as incidencias (proporción de individuos que, estando sans ó inicio dun período de tempo, enferman transcorrido este) da enfermidade para os dous grupos.	Escollen unha mostra de enfermos (casos) e de sans (contróis) e determinan que individuos estiveron expostos ó factor de risco no pasado. A enfermidade está controlada no estudo, por iso, a incidencia e a prevalencia non poden estimarse de forma válida.

Ó medir variables cualitativas sobre unha mostra de n individuos dunha poboación obtense unha táboa de frecuencias bidimensional denominada táboa de continxencia 2x2 (con dúas filas e dúas columnas) coa estrutura mostrada na Táboa 1. As frecuencias O_{ik} no interior da táboa denomínanse *observadas* co índice i facendo referencia ás filas e o k , ás columnas. Nas marxes dereita e inferior aparecen as frecuencias marxinais correspondentes a un estudo por separado de **A** e **B**.

A / B	Presenza	Ausencia	Total
Exposto	O_{11}	O_{12}	$O_{11} + O_{12}$
Non exposto	O_{21}	O_{22}	$O_{21} + O_{22}$
Total	$O_{11} + O_{21}$	$O_{12} + O_{22}$	$n = O_{11} + O_{12} + O_{21} + O_{22}$

Táboa 1: táboa de continxencia 2x2 xenérica.

Embarazo/UCI	Si	Non	Total
Si	245	23189	23434
Non	1492	384536	386028
Total	1737	407725	409462

Táboa 2: táboa 2x2 para o ingreso en UCI das mulleres embarazadas.

EXEMPLO 1: A Táboa 2, elaborada a partir dos datos presentados en [2] e recollidos nos Estados Unidos entre o 22 de xaneiro e o 3 de outubro de 2020, servirá como ilustración para estudar se o embarazo en mulleres en idade reprodutiva con síntomas da COVID-19 supón un factor de risco para o seu ingreso na Unidade de Coidados Intensivos (UCI).

O test χ^2 de independencia contrasta a hipótese nula H_0 : **A e B son independentes** fronte á hipótese alternativa H_1 : **A e B son dependentes**. O estatístico de contraste χ^2 defínese como $\sum_{i,k} \frac{(O_{ik} - E_{ik})^2}{E_{ik}}$, onde E_{ik} denota a frecuencia *esperada* na fila i e na columna k se A e B fosen independentes. O valor de E_{ik} calcúlase como o produto dos totais marxinais da fila i e da columna k dividido por n . Baixo H_0 , os valores do estatístico distribúense aproximadamente segundo unha distribución χ^2 con 1 grao de liberdade, χ^2_1 . Entón, H_0 será rexeitada con nivel de significación α , se $\chi^2 > \chi^2_{1,\alpha}$ onde $P(\chi^2_1 > \chi^2_{1,\alpha}) = \alpha$.

Unha vez comprobada a existencia de relación entre **A** e **B**, o risco relativo (RR) e a *odds ratio* (OR) son as medidas de risco máis populares para cuantificar o grao de asociación. O RR determina en que medida o factor de risco incrementa a incidencia da enfermidade e estímase como $\frac{O_{11}}{(O_{11} + O_{12})} : \frac{O_{21}}{(O_{21} + O_{22})}$. Esta medida non pode ser calculada nos estudos de casos e contróis nos que non é posible estimar as incidencias correctamente. A *odds* dunha enfermidade é o cociente entre o número de individuos que a padecen e os que non a padecen. Se se estima a *odds* no grupo exposto ó factor de risco e no non exposto, é posible estimar a OR como o cociente das dúas *odds* $\frac{O_{11}}{O_{12}} : \frac{O_{21}}{O_{22}}$.

EXEMPLO 2: Para os datos da Táboa 2, $\chi^2 = 227.13$. Polo tanto, para calquera nivel de significación α , H_0 é rexeitada ao existir evidencias significativas de que o embarazo e o ingreso en UCI son dúas variables asociadas. O RR estimado é 2.70. Polo tanto, a probabilidade de ingresar na UCI dunha muller multiplícase case por tres se está embarazada. A OR estimada é 2.72. Entón, a *odds* tamén case se triplica ó estar embarazada.

2. Medidas de discriminación | Curvas ROC

As curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) son outra ferramenta estatística de interese en epidemioloxía para estudar a eficacia de diferentes procedementos diagnósticos dunha patoloxía ou, por exemplo, na detección de substancias dopantes. Concretamente, referímonos a métodos diagnósticos baseados na medición dunha variable de tipo numérico como a concentración de protrombina

ou glicosa en sangue. Se a distribución desa variable en individuos sans é coñecida, é posible identificar que valores da variable son anómalos e, polo tanto, patolóxicos supoñendo un resultado positivo na proba diagnóstica.

EXEMPLO 3: O dímero D é un fragmento de proteína cuxa concentración aumenta ó producirse un coágulo de sangue. En [1], estudaron a utilidade deste marcador como proba diagnóstica para a trombose venosa profunda asintomática en 156 pacientes en UCI con COVID-19 identificando previamente, a través dunha proba de compresión completa dóppler por ultrasóns, que 23 dos pacientes sufrían a patoloxía considerada.

Para establecer unha proba diagnóstica a partir do dímero D, basta fixar un límite/punto de corte de xeito que os individuos que superen ese valor sexan clasificados como positivos (+) e o resto como negativos (-). Os resultados obtidos en [1] para un punto de corte do dímero D igual a 1570 ng/ml, móstranse na Táboa 3 de continxencia.

Diagnóstico/Enfermidade	E	S
+	22	94
-	1	39

Táboa 3: táboa de continxencia para valorar a validez da proba diagnóstica con dímero D.

O xeito de valorar a fiabilidade dun procedemento deste tipo, é aplicalo sobre unha mostra de individuos cun diagnóstico previo coñecido [san (S) ou enfermo (E)] e chequear en que medida os enfermos coinciden cos positivos. A partir da información contida na Táboa 3, pode verse que é posible que un individuo san ou un enfermo sexan diagnosticados erroneamente como enfermo (+) ou como san (-), respectivamente. Isto é o que se denomina falsos positivos e falsos negativos. Para cuantificar os erros de clasificación, é preciso definir as seguintes medidas:

Sensibilidade	Proporción de enfermos diagnosticados como positivos. A proporción de falsos negativos pode calcularse como 1-Sensibilidade.
Especificidade	Proporción de sans diagnosticados como negativos. A proporción de falsos positivos pode calcularse como 1-Especificidade
Valor predictivo positivo	Probabilidade de estar enfermo se o test foi positivo.
Valor predictivo negativo	Probabilidade de estar san se o test foi negativo.

Na actualidade, estes conceptos son empregados na detección da COVID-19. Estudos científicos corroboran que a porcentaxe de falsos negativos nas probas PCR (*Polymerase Chain Reaction*) depende do momento en que se realizan. Roza o 20 % se se efectúa no oitavo día tras a exposición ó virus pero é case o 67 % se se fai no cuarto. Pola contra, as probas de antixenos teñen unha sensibilidade do 98 % e unha especificidade do 99 % en pacientes sintomáticos con cinco ou menos días de evolución.

Un problema estatístico clásico consiste en atopar o punto de corte da variable que permita obter simultaneamente unha sensibilidade e unha especificidade razoables. As curvas ROC permiten analizar este problema graficamente representando a sensibilidade (eixo OY) fronte ós falsos positivos (OX) para tódolos posibles puntos de corte do marcador. A variable empregada como test diagnóstico será máis válida canto máis se aproxime a 1 a área baixo a curva ROC chamada AUC (*Area Under the Curve*). Ademais, o punto de corte óptimo correspóndese co punto da curva máis próximo ó punto de coordenadas (0,1).

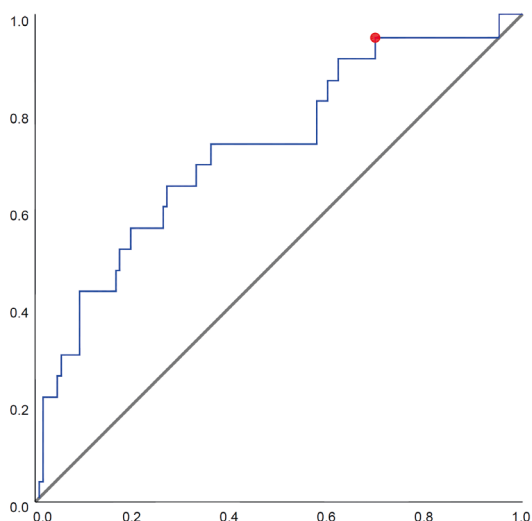


Figura 1: curva ROC para a proba diagnóstica con dímero D.

EXEMPLO 4: A partir dos datos na Táboa 3, para un punto de corte do dímero D igual a 1570 ng/ml, a sensibilidade estimada é 0.95; a especificidade, 0.29; a proporción de falsos positivos, 0.05; a de falsos negativos, 0.71; o valor predictivo positivo, 0.19 e o negativo, 0.97.

A Figura 1 contén a curva ROC obtida en [1]. O punto representado en cor vermella correspóndese co punto de corte (0.71,0.95) asociado ó test diagnóstico con punto de corte 1570 ng/ml. Este é o punto máis próximo ó (0,1). Polo tanto, foi seleccionado como punto de corte óptimo para a diagnose da trombose venosa profunda asintomática. De acordo cos resultados obtidos en [1], o valor da AUC é 0.73. Polo tanto, a capacidade discriminante do dímero D é aceptable.

Referencias:

- [1] Demelo-Rodríguez, P., Cervilla-Muñoz, E., Ordieres-Ortega, L. et al. (2020). Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis research*, 192, 23-26.
- [2] Zambrano, L. D., Ellington, S., Strid, P. et al. (2020). Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(44), 1641.

