



Carta metodológica

Concepto de factor de riesgo como medida de asociación y efecto: tipos y utilización

Concept of risk factor as an estimate of association and treatment effect: Measures and meaning

Jose M Enríquez-Navascués* e Ignacio Aguirre-Allende

Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Donostia, Donostia, Gipuzkoa, España

La determinación de factores de riesgo constituye un ejemplo típico de investigación clínica. Si bien el propio concepto de factor de riesgo no es un concepto preciso y unánime en la literatura epidemiológica¹. Aquí no nos referiremos a cómo valorar el «riesgo quirúrgico» o el «paciente de riesgo»², sino que haremos referencia a los factores de riesgo como variables, y su utilización como medidas estadísticas de frecuencia, correlación, asociación y efecto. El riesgo es en esencia una palabra alternativa para la probabilidad³, y como en medicina nos preocupamos más por los efectos adversos, un factor de riesgo se considera como algo negativo, la antítesis de un factor protector. Por otra parte, conviene señalar que los factores de riesgo son correlacionales y no necesariamente causales.

Medidas de la magnitud de asociación o efecto del riesgo

En muchos estudios quirúrgicos el investigador está interesado en medir el grado de asociación entre uno o varios factores independientes (exposición, vg, una intervención) y la aparición de un efecto adverso (variable dependiente) (tabla 1). Para ello se calculan las medidas de asociación que cuantifican dicha relación⁴. Estadísticamente se puede evaluar mediante el contraste de hipótesis, que es la que se conoce como significación estadística y se representa con el valor «p». El problema es que el nivel de significación (valor de «p»)

no informa sobre la magnitud del efecto y, por tanto, de si resulta clínicamente relevante o no, simplemente de si resulta estadísticamente significativo. Por ello interesa ir más allá de la decisión dicotómica (asociación significativa/no significativa) y valorar la fuerza de asociación entre el evento y el riesgo especificado (grupos).

1. A grandes rasgos, y para variables cualitativas binarias, las medidas de la magnitud de asociación o efecto se pueden dividir en medidas absolutas de riesgo (basadas en diferencias) y medidas de relativas de riesgo (basadas en cocientes). Para el cálculo de las medidas de asociación los datos suelen presentarse en tablas de contingencia (2×2) (tabla 1).

A. Medidas absolutas de riesgo

A1. *Riesgo absoluto (RA)*: Se define como la probabilidad de que una enfermedad o efecto adverso ocurra en la población a estudio. Se expresa en porcentaje. En un estudio transversal representaría la prevalencia, en un estudio de cohortes, observacional o experimental, la incidencia acumulada de riesgo, y en un estudio de casos y controles, la prevalencia de exposición.

A2. *Reducción del riesgo absoluto (RRA)*: En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego entre placebo y un antiséptico para valorar su eficacia para prevenir la infección de herida,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemaria.enriquez-navascues@osakidetza.eus (J.M. Enríquez-Navascués).
<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.10.003>

0009-739X/© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 – La tabla de contingencia 2 × 2 es la base para los cálculos de medida o asociación

	ISQ ⁺	ISQ ⁻	
Placebo (n = 100)	10 (10%)	90	100
Antiséptico (n = 100)	5 (5%)	95	100
	15	185	100

En la tabla se representa el ejemplo del texto; ensayo clínico aleatorizado de administración de antiséptico vs. placebo y riesgo de ISQ.
ISQ: infección de sitio quirúrgico.

encontramos que con el placebo un 10% presentó infección y con el antiséptico un 5%. Estas cifras representan el RA de cada grupo, la RRA es la diferencia entre ellas, en este caso el 5%.

Aunque las medidas absolutas parecen estar asociadas con una interpretación sencilla, estas medidas pueden ser engañosas al interpretar el efecto de un tratamiento si no se tienen en cuenta la tasa del resultado basal o de control. Por ejemplo, supongamos que una terapia duplica la probabilidad de un resultado exitoso: si la tasa de éxito del grupo control es baja, digamos el 1%, la terapia experimental presentará una tasa del 2%, un aumento bastante pequeño en términos absolutos, a diferencia de, si la tasa de éxito inicial es del 25% y la tasa de éxito del tratamiento es del 50%, un aumento mucho mayor en términos absolutos.

A3. *Número necesario para tratar (NNT)*: Es una medida del beneficio de un tratamiento que tiene una interpretación directa y sencilla. Representa el número de pacientes que deben ser tratados para prevenir un resultado adverso. El NNT se obtiene como el recíproco del RRA, esto es: 100 dividido por la diferencia del RRA (en el ejemplo del ensayo 100: 5 = 20, se requieren tratar a 20 pacientes para evitar una infección de la herida).

A4. *Número necesario para dañar (NNH, del inglés «Harm»)*: Se calcula de la misma forma que el NNT, y señala el nivel de seguridad de un tratamiento o una intervención, solo que en este caso se toman en cuenta los eventos adversos del tratamiento en relación con el grupo control. Su interpretación también es directa: número de personas que necesitan recibir un tratamiento o intervención durante un tiempo específico para presentar un efecto adverso.

A5. *Estimación de la población en riesgo*: En el ejemplo del ensayo clínico anterior, al ser un estudio prospectivo y aleatorizado se asume que la población reclutada es representativa de la población general⁵. Tras la aleatorización cada grupo de pacientes debe ser similar en características de riesgo. El estudio era prospectivo y todos los pacientes reclutados en ambos grupos tenían igual riesgo de desarrollar una infección, por lo que el riesgo de infección para cada grupo habría estimado el riesgo de la población general tanto si hubiera sido con antiséptico como con placebo. La inferencia implica la extrapolación de los resultados obtenidos en la población a estudio a la población general. A este respecto, señalar que la probabilidad en estadística puede establecerse desde dos perspectivas, la frecuentista (más intuitiva y practicada) y la bayesina (quizá más recomendable e informativa). Remitimos al lector a la bibliografía^{6,7}.

B. Medidas relativas de riesgo

B1. *Riesgo relativo (RR)*: Se define como el cociente o relación entre dos probabilidades o riesgos absolutos (siendo el concepto de riesgo equivalente al concepto epidemiológico de incidencia, como señalábamos antes).

El RR mide la fuerza de la asociación entre exposición y efecto adverso, e indica la probabilidad (el número de veces que es más probable) de que se desarrolle un efecto adverso en los que presentan un factor de riesgo en relación a los que no lo tienen. Es por tanto un cociente entre enfermos expuestos a un factor de riesgo y enfermos no expuestos al mismo. Es un cociente que solo puede tomar valores positivos. Si la exposición es un factor de riesgo entonces su valor será > 1 ($RR > 1$), mientras que si la exposición es un factor de protección su valor será < 1 ; si el valor del RR es neutro ($RR = 1$) se entiende que no existe asociación entre exposición y efecto adverso o enfermedad.

Cuando medimos el efecto de un tratamiento, parece extraño ver la mejora como un «riesgo», no obstante, como decíamos el término se usa en el sentido de probabilidad, y se interpreta fácilmente como el número de veces más probable que un paciente mejore con un tratamiento en comparación con otro.

El RR solo se puede calcular cuando podemos estimar la población en riesgo. Como la estimación de incidencia de riesgo es solo factible en estudios prospectivos, el cálculo del RR se restringe a este tipo de estudios (observacionales de cohortes prospectivos y experimentales como los ensayos clínicos aleatorizados).

En el ejemplo del ensayo, el RR sería de 0,5 (5%: 10%), es decir el grupo tratado con antiséptico tiene un riesgo de 0,5 veces que el del placebo, esto es una reducción de la mitad del riesgo con respecto al que presenta el grupo placebo. Esto puede parecer una mejoría muy importante, no obstante, este dato debe presentarse conjuntamente con los RA's, así en el ejemplo anterior la RRA es del 5%, un beneficio discreto y que bien pudiera considerarse poco coste-efectivo. Por esto en los estudios deben presentarse los RA, RRA además del RR (tabla 2).

Por otra parte, el RR (así como los OR y HR que enseguida veremos) debe presentarse con los intervalos de confianza (95 o 99%). Este cálculo nos indica la dirección del efecto, la significación estadística (si e intervalo no engloba el valor 1) y la precisión del intervalo, que está directamente relacionada con el tamaño muestral del estudio.

B2. *Odds ratio (OR)*: Como el nombre indica se trata del cociente entre 2 «odds», el problema es que no tenemos en castellano una buena traducción de «odds», aunque se emplea en el mundo de las apuestas. Un ejemplo: durante el mes de junio (30 días) en San Sebastián llueve 12 días, mientras que en Málaga lo hace solo 3 días; esto es la probabilidad de lluvia en San Sebastián es $12/30 = 0,4$ (40%) y en Málaga es de $3/30 = 0,1$ (10%), con los que el RR sería de 0,4: 0,1 = 4. Por otra parte, la «odds» de lluvia/no lluvia en San Sebastián es de $12/18 = 0,66$, y en Málaga $3/27 = 0,11$, con lo que la OR es de $0,66/0,11 = 6$.

Si sustituimos la palabra lluvia por la de enfermo y no-lluvia por sanos, observamos que la odds ratio es un cociente entre enfermos frente a sanos. Vemos también aquí que el

Tabla 2 – Importancia de presentar el RA junto el RR y, eventualmente, el NNT

	Placebo (n = 1.000)	Analgésico (n = 1.000)	RRA	RRR	NNT
% Rescate A1	200 (20%)	100 (10%)	10	50	10
% Rescate A2	20 (2%)	10 (1%)	1	50	100
% Rescate A3	2 (0,2%)	1 (0,1%)	0,1	50	1.000

En el ejemplo, los pacientes son aleatoriamente tratados con placebo (n = 1.000) o 3 analgésicos distintos (A1, A2, A3, con n = 1.000 cada uno) y se valora el número de casos que en cada grupo precisa medicación de rescate. Vemos que la RRR es importante e invariable entre los distintos analgésicos, sin embargo, la diferencias de RRA y del NNT son sustanciales.

NNT: número necesario para tratar; RA: riesgo absoluto; RR: reducción del riesgo absoluto; RRR: reducción del riesgo relativo.

concepto de RR (lluvia/lluvia o enfermo/enfermo) se acerca al de incidencia y, como hemos dicho anteriormente, solo se utiliza en estudios prospectivos. Si el riesgo de enfermedad o evento de interés es bajo o infrecuente (vg, < 10%) los valores de RR y OR son muy similares.

La OR como medida de efecto se utiliza en estudios retrospectivos de cohortes (OR de enfermedad), transversales (OR de prevalencia), en casos-control en los que no se puede calcular la incidencia ya que la población de estudio se selecciona a partir de individuos que ya han desarrollado la enfermedad. Cuando queremos calcular medidas de efecto ajustadas a variables de confusión, mediante modelos de regresión logística, los resultados que se obtienen son OR ajustados (y no RR ajustados)².

B3. *Hazard ratio* (HR): Tanto la RR como la OR son medidas de asociación en un momento temporal fijo, constituyen pues, una mirada estática³. La HR es, por el contrario, una mirada dinámica, que tiene en cuenta el tiempo en que tarda en producirse el desenlace. El cociente de riesgo o HR, es el riesgo relativo de que ocurra un evento (vg, progresión de la enfermedad) durante toda la duración del estudio. Es por tanto una medida del RR adaptado al análisis de supervivencia (entendido como una variable «time-to-event»). La interpretación del HR es similar al de RR. Un HR de 1 (nulo) indica igualdad de probabilidad de un suceso en los 2 grupos a estudio en el siguiente intervalo de tiempo. Un HR > 1 o < 1 indica más o menos riesgo, respectivamente, en el grupo de intervención que en el control. La HR es un promedio de las razones de tasas de riesgo instantáneo en cada momento durante la duración del estudio, y se calcula mediante un modelo de regresión (Cox).

Spongamos que queremos evaluar en un ensayo dos tratamientos que analiza cuántos pacientes presentan metástasis a los 10 años. De los 20 pacientes tratados en cada grupo, a los 10 años y en ambos grupos, 10 tienen metástasis y 10 no; esto da una OR de 1, no hay ventaja de un tratamiento respecto del otro. Pero si miramos lo que ocurrió durante los 10 años, sí que existen diferencias: en un grupo control la mayoría de las metástasis ocurrieron en los primeros 2 años, mientras que en el experimental lo hicieron en los últimos años; por tanto, tendrá una HR < 1, favorable al experimental.

Es un error considerar que la HR informa de la velocidad hasta el suceso; un HR = 2 no significa que un grupo desarrolle el suceso 2 veces más rápido, sino que tiene un riesgo doble de que un evento ocurra en un grupo respecto a otro. Un HR para la supervivencia global de 0,75 indica que hay una reducción del 25% ($1 - 0,75 \times 100 = 25\%$) en el riesgo instantáneo de progresión o muerte en un grupo respecto al otro (o también

puede leerse como 0,75 fallecidos de un grupo por cada 1 del otro).

El HR no proporciona un dato de duración de la supervivencia, pero es un buen predictor del efecto real del tratamiento en toda la población de pacientes, con la ventaja de utilizar toda la información disponible, incluyendo los pacientes que no completaron el ensayo por cualquier motivo, y es más útil cuando el riesgo que queremos evaluar no es constante con respecto al tiempo.

B4. *Diferencia relativa de riesgo* (DRR): En el estudio de factores bivariantes, la DRR nos da una idea de valor de ambas variables. Cuando un RR, OR o un HR es > 1 se aplica la siguiente fórmula, cuyo resultado es una proporción: $DRR = OR - 1$; así, si evaluando la curación obtenida mediante un tratamiento experimental «A» vs. el tratamiento de control «B», si la OR es de 1,2 nos dice que el tratamiento B cura el 80% de las curaciones que proporciona el A, o lo que lo mismo que el A proporciona un 20% más que el B. Cuando la RR, OR o HR es < 1, la fórmula será: $DRR = 1 - R$, cuya interpretación es recíproca a la anterior.

Como señalamos antes, y a pesar de la DRR, las cifras de la RR, OR o HR, no pueden considerarse altas o bajas por sí solas, y por ello si la diferencia clínica es relevante o no si no conocemos las proporciones absolutas.

1. Medidas de efecto ajustadas: Cuando intervienen más de dos variantes, las pruebas bivariantes no controlan efectos de confusión. En estos casos hay que realizar estadísticas de multivariantes, capaces de separar («ajustar») el valor propio e independiente de cada variable. Las más utilizadas son regresión logística binaria y la regresión de Cox. Pueden usarse como modelos explicativos o predictivos. Otra carta metodológica está dedicada a este tema.
2. Coeficientes de correlación: La intensidad de asociación entre variables continuas (vg, altura de la anastomosis y puntuación de incontinencia, etc.) se estudia mediante los coeficientes de correlación (de Pearson para los datos paramétricos y de Spearman para no paramétricos). Además de la intensidad de la asociación, la regresión lineal nos permite usar una variable para predecir otra. Su desarrollo excede el contenido de esta carta metodológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ*. 1999;319:1561-5.

2. Shaydakov ME, Tuma F. Operative Risk 2021 May 4. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
3. Escrig-Sos J. Sobre cómo analizar la credibilidad de un ensayo clínico o metaanálisis cuyo resultado principal se ofrezca en odds ratio, riesgo relativo o hazard ratio. Cir Esp. 2005;78:351-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-739X\(05\)70953-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-739X(05)70953-2).
4. Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects: Implications for managed care. P T. 2008;33:700-11.
5. Sedgwick P. Estimating the population at risk. BMJBMJ. 2012;345. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e6859>.
6. Greenland S, Poole C. Living with p values: resurrecting a Bayesian perspective on frequentist statistics. Epidemiology. 2013;24:62-8. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182785741>.
7. Rendón-Macías ME, Riojas-Garza A, Contreras-Estrada D, Martínez-Ezquerro JD. Análisis bayesiano, Conceptos básicos y prácticos para su interpretación y uso.. Rev Alerg Méx. 2018;65:285-98. <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v65i3.512>.