ReaR

ISNN 1989 4090

Revista electrónica de AnestesiaR

Julio 2020

FORMACIÓN MÉDICA

Cuando nada malo pasa, ¿va todo bien? Interpretación de la probabilidad con numerador cero.

Molina Arias M.

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen

Hacer inferencias sobre probabilidades cuando el numerador de la proporción es cero puede resultar algo truculento, ya que tendemos a pensar que la no ocurrencia de eventos es algo cualitativamente diferente de la ocurrencia de uno, pocos o muchos eventos, y esto no es realmente así. Un numerador igual a cero no quiere decir que el riesgo sea cero, así como tampoco nos impide hacer inferencias acerca del tamaño del riesgo, ya que podemos aplicar los mismos principios estadísticos que a los numeradores distintos de cero.

Introducción

Hacer inferencias sobre probabilidades cuando el numerador de la proporción es cero puede resultar algo truculento, ya que tendemos a pensar que la no ocurrencia de eventos es algo cualitativamente diferente de la ocurrencia de uno, pocos o muchos eventos, y esto no es realmente así. Un numerador igual a cero no quiere decir que el riesgo sea cero, así como tampoco nos impide hacer inferencias acerca del tamaño del riesgo, ya que podemos aplicar los mismos principios estadísticos que a los numeradores distintos de cero.

Tengo un cuñado que cada vez tiene más miedo a subirse a un avión. Es capaz de hacer viajes por carretera durante varios días seguidos con tal de no despegarse del suelo. Pero resulta que, el pobrecillo, no tiene más remedio que hacer un viaje transcontinental y no le queda otra que tomar un avión para hacer el desplazamiento.

Eso sí, mi cuñado, además de miedoso, es una persona ocurrente. Se ha dedicado a contar el número de viajes de las diferentes compañías aéreas y el número de accidentes que ha tenido cada una para poder calcular la probabilidad de tener un percance con cada una de ellas y volar con la más segura. El asunto es muy sencillo si recordamos aquello de probabilidad igual a casos favorables dividido por casos posibles.

Además, está feliz porque hay una compañía que ha hecho 1500 vuelos y nunca ha tenido ningún accidente, luego la probabilidad de tener un accidente volando en sus aviones será, según mi cuñado, de 0/1500 = 0. Se ha quedado tan tranquilo y, casi, hasta se le ha quitado el miedo. Matemáticamente es prácticamente seguro que no le vaya a pasar nada. ¿Qué pensáis de mi cuñado?

Muchos de vosotros ya estaréis pensando que utilizar a los cuñados para estos ejemplos tiene estos problemas. Todos sabemos cómo son los cuñados… Pero no seáis injustos con ellos. Como dice el famoso humorista Joaquín Reyes, "cuñados somos todos", así que no os paséis de la raya. De lo que no hay duda, en eso estaremos todos de acuerdo, es de que mi cuñado se equivoca: el que no haya habido ningún percance en los 1500 vuelos no da seguridad de que no se caiga el siguiente. Dicho de otro modo, aunque el numerador de la proporción sea cero, si hacemos una estimación del riesgo real sería incorrecto quedarnos con el cero como resultado.

Esta situación se presenta con cierta frecuencia en los estudios de investigación de Biomedicina. Para dejar tranquilas a las compañías aéreas y a los aerofóbicos, pensad que tenemos un nuevo fármaco con el que queremos prevenir esa terrible enfermedad que es la fildulastrosis. Tomamos 150 personas sanas y les damos el antifildulín durante 1 año y, al cabo de este periodo, no detectamos ningún nuevo caso de enfermedad. ¿Podemos concluir entonces que el tratamiento previene con seguridad absoluta el desarrollo de la enfermedad? Obviamente, no. Pensemos un poco.

Hacer inferencias sobre probabilidades cuando el numerador de la proporción es cero puede resultar algo truculento, ya que tendemos a pensar que la no ocurrencia de eventos es algo cualitativamente diferente de la ocurrencia de uno, pocos o muchos eventos, y esto no es realmente así. Un numerador igual a cero no quiere decir que el riesgo sea cero, así como tampoco nos impide hacer inferencias acerca del tamaño del riesgo, ya que podemos aplicar los mismos principios estadísticos que a los numeradores distintos de cero.

Volviendo a nuestro ejemplo, supongamos que la incidencia de fildulastrosis en la población general es de 3 casos por cada 2000 personas al año (1,5 por mil, 0,15% o 0,0015). ¿Podemos inferir con nuestro experimento si el tomar antifildulín aumenta, disminuye o no modifica el riesgo de fildulastrosis? Siguiendo la conocida frase, sí, podemos.

Vamos a seguir nuestra costumbre de considerar la hipótesis nula de igualdad de efecto, de forma que el riesgo de enfermedad no se modifique por el nuevo tratamiento. Así, el riesgo de cada uno de los 150 participantes de enfermar a lo largo del estudio será de 0,0015. Dicho de otro modo, el riesgo de no enfermar será de 1-0,0015 = 0,9985. ¿Cuál será la probabilidad de que no enferme ninguno durante el año del estudio? Como son 150 sucesos independientes, la probabilidad de que 150 sujetos no enfermen será de $0,9985^{150} = 0,8$. Vemos, pues, que aunque el riesgo sea el mismo que el de la población general, con este número de pacientes tenemos un 80% de probabilidades de no detectar ningún evento (fildulastrosis) durante el estudio, así que sería más sorprendente encontrar algún enfermo que no el hecho de no tener ninguno. Pero lo más sorprendente es que estamos, así, dando la probabilidad de que no tengamos ningún enfermo en nuestra muestra: que no haya ningún enfermo, como piensa mi cuñado, no tiene una probabilidad de 0 (0/150), ¡sino del 80%!

Y lo peor es que, visto este resultado, el pesimismo nos invade: es posible, incluso, que el riesgo de enfermedad con el nuevo fármaco sea mayor y no estemos detectándolo. Supongamos que el riesgo con la medicación es del 1% (frente al 0,15% de la población general). El riesgo de que no enferme ninguno sería de $(1\text{-}0{,}01)^{150}$ = 0,22. Incluso con un riesgo del 2%, el riesgo de que no enferme ninguno es de $(1\text{-}0{,}02)^{150}$ = 0,048. Recordad que el 5% es el valor que solemos adoptar como límite "seguro" para rechazar la hipótesis nula sin cometer un error de tipo 1.

Llegados a este punto, podemos preguntarnos si estamos gafados y no hemos tenido la suerte de detectar casos de enfermedad cuando el riesgo es alto o, por el contrario, que no somos tan desgraciados y, en realidad, el riesgo debe ser bajo. Para aclararnos, podemos volver a nuestro límite de confianza habitual del 5% y ver con qué riesgo de enfermar con el tratamiento tenemos, al menos, un 5% de probabilidades de detectar algún enfermo:

– Riesgo de 1,5/1000: $(1\text{-}0{,}0015)^{150}$ = 0,8.

– Riesgo de 1/1000: $(1\text{-}0{,}001)^{150}$ = 0,86.

– Riesgo de 1/200: $(1\text{-}0{,}005)^{150}$ = 0,47.

– Riesgo de 1/100: $(1\text{-}0{,}01)^{150}$ = 0,22.

– Riesgo de 1/50: $(1\text{-}0{,}02)^{150}$ = 0,048.

– Riesgo de 1/25: $(1\text{-}0{,}04)^{150}$ = 0,002.

Como vemos en la serie anterior, nuestro rango de "seguridad" del 5% se alcanza cuando el riesgo está por debajo de 1/50 (2% o 0,02). Esto quiere decir que, con una probabilidad de equivocarnos de un 5%, el riesgo de presentar fildulastrosis tomando el antifuldulín es igual o menor de 2%. En otras palabras, el intervalo de confianza del 95% de nuestra estimación valdría de 0 a 0,02 (y no 0, si calculamos la probabilidad de una forma simplista).

Para evitar que nuestras recalentadas neuronas terminen por fundirse, vamos a ver una forma más sencilla de automatizar este proceso. Para ello empleamos la conocida como regla del 3. Si hacemos el estudio con n pacientes y ninguno presenta el evento, podemos afirmar que la probabilidad del evento no es cero, sino menor o igual a 3/n. En nuestro ejemplo, 3/150 = 0,02, la probabilidad que calculamos con el método laborioso de más arriba. A esta regla llegaremos tras resolver la ecuación que utilizamos con el método anterior:

$(1 – \text{riesgo máximo})^n = 0{,}05$

Primero, la reescribimos:

$1 – \text{riesgo máximo} = 0{,}05^{1/n}$

Si n es mayor de 30, $0{,}05^{1/n}$ se aproxima a (n-3)/n, que es lo mismo que 1-(3/n). De esta manera, podemos reescribir la ecuación como:

1- riesgo máximo = 1 – (3/n)

con lo que podemos resolver la ecuación y obtener la regla final:

Riesgo máximo = 3/n.

Habéis visto que hemos hecho la consideración de que n sea mayor de 30. Esto es debido a que, por debajo de 30, la regla tiende a sobreestimar el riesgo ligeramente, lo que tendremos que tener en cuenta si la usamos con muestras reducidas.

Y con esto vamos a ir dando fin a esta entrada con algunas consideraciones. La primera, y como es fácil de imaginar, los programas estadísticos calculan los intervalos de confianza del riesgo sin mayor esfuerzo aunque el numerador vaga cero. De igual manera, puede hacerse también de forma manual y mucho más elegante recurriendo a la distribución de probabilidad de Poisson, aunque el resultado es similar al que se obtiene con la regla del 3.

La segunda, ¿qué pasa si el numerador no vale 0 pero es un número pequeño? ¿Puede aplicarse una regla similar? La respuesta, de nuevo, es sí. Aunque no existe una regla general, sí se han desarrollado extensiones de la regla para un número de eventos de hasta 4. Pero esa es otra historia…

Bibliografía

– Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. JAMA.1983;249: 1743-5. (PubMed)

– Beach M, Sites B. If a little bit is wrong, how much is alright? Interpreting the significance of small numerators in clinical trials. Anaesthesia.2015;70:241-57. Editorial. (HTML)

Correspondencia al autor

Manuel Molina Arias
mma1961@gmail.com
Servicio de Gastroenterología.
Hospital Infantil Universitario La Paz.
Madrid. España.

Aceptado para el blog en enero de 2020