

Uso de la estadística en la oncología y la hematología

Dr Toni Monleón-Getino¹

(1)Departamento de Estadística, Universidad de Barcelona

Avenida Diagonal 645, 08028 Barcelona, España

E-mail: amonleong@ub.edu

RESUMEN. En este artículo abordamos el uso y la importancia de las herramientas estadísticas que se utilizan principalmente en los estudios médicos del ámbito de la oncología y la hematología, pero aplicables a muchos otros campos tanto médicos como experimentales o industriales. El objetivo del presente trabajo es presentar de una manera clara y precisa la metodología estadística necesaria para analizar los datos obtenidos en los estudios rigurosa y concisamente en cuanto a las hipótesis de trabajo planteadas por los investigadores. La medida de la respuesta al tratamiento elegidas en al tipo de estudio elegido determinarán los métodos estadísticos que se utilizarán durante el análisis de los datos del estudio y también el tamaño de muestra. Mediante la correcta aplicación del análisis estadístico y de una adecuada planificación se puede determinar si la relación encontrada entre la exposición a un tratamiento y un resultado es casual o por el contrario, está sujeto a una relación no aleatoria que podría establecer una relación de causalidad. Hemos estudiado los principales tipos de diseño de los estudios médicos más utilizados, tales como ensayos clínicos y estudios observacionales (cohortes, casos y controles, estudios de prevalencia y estudios ecológicos). También se presenta una sección sobre el cálculo del tamaño muestral de los estudios y cómo calcularlo, ¿Qué prueba estadística debe utilizarse?, los aspectos sobre fuerza del efecto “odds ratio” (OR) y riesgo relativo (RR), el análisis de supervivencia. Se presentan ejemplos en la mayoría de secciones del artículo y bibliografía más relevante.

ABSTRACT. In this article we address the use and importance of statistical tools that are mainly used in medical studies in the field of oncology and hematology, but applicable to many other medical fields as both experimental and industrial. The objective of this paper is to present a clear and accurate statistical methodology to analyze the data obtained in rigorous studies and concisely in terms of working hypotheses planned by researchers. The measure of response to the treatment of choice in the study determines the statistical methods used for the analysis of data and sample size. Through proper application of statistical analysis and proper planning you can determine whether the relationship found between exposure to treatment and outcome is casual or on the contrary, is subject to a random connection that could not establish a causal relationship. We have studied the major types of study designs on medical use, such as clinical trials and observational studies

(cohorts, case control studies, prevalence and ecological studies). It also presents a section on calculating the sample size of studies and how to calculate it, what statistical test should be used, the strength of the effect on odds ratio (OR) and relative risk (RR), survival analysis.

PALABRAS CLAVE: Medicina, estadística, diseño experimental, test estadístico, análisis de supervivencia, metodología.

Nº DE PALABRAS CONTADAS: 2932.

Introducción

La oncología y hematología se caracterizan por ser unas disciplinas médicas con más investigación y al igual que en otras disciplinas, el investigador observa los hechos de la práctica clínica sobre los que formula una determinada pregunta para determinar el efecto causa-consecuencia de una intervención. Las respuestas esperadas por el investigador a dicha pregunta son las hipótesis de estudio y el investigador debe evaluar su cumplimiento mediante un estudio diseñado con este fin empleando la sistemática del método científico y la metodología estadística, lo que le permitirá aceptar, modificar o rechazar la hipótesis definida (1, 2, 3).

La estadística, ciencia derivada de la teoría de la probabilidad, ayuda a conocer el papel del azar en las hipótesis de trabajo, pero no previene de otros errores comunes que se cometen durante la investigación clínica, como son los sesgos de confusión y selección, así deben realizarse estudios con grupos de pacientes y no con un solo paciente ya que existe una enorme variabilidad en la respuesta con características similares. La valoración del efecto del tratamiento deberá realizarse en una muestra de pacientes para extrapolar posteriormente los resultados al resto de la población.

La formulación de las hipótesis corresponde a la redacción numérica de la pregunta u objetivo del estudio, que tras ser evaluado su resultado permitirá decidir aceptar o rechazar las hipótesis formuladas mediante un contraste de hipótesis. Las hipótesis formuladas en todo estudio son dos, la hipótesis nula o H_0 y la hipótesis alternativa o H_A , que son mutuamente excluyentes. La H_0 es la hipótesis que se considera cierta antes de iniciar el estudio y en ausencia de resultados del mismo, por lo que el objetivo del estudio será decidir, con los datos obtenidos, si se acepta una hipótesis distinta (H_A). Para la evaluación del cumplimiento o no cumplimiento de H_A , se calcula un valor característico de la muestra, denominado estadístico. A partir de dicho estadístico se define la región crítica o rango de valores y en el caso de que el estadístico esté dentro de la región crítica, podremos aceptar H_A y rechazar H_0 .

La aceptación o no aceptación de H_A se basa en criterios estadísticos, por lo que está sujeta a dos tipos de errores distintos (tabla 1). La aceptación de H_A cuando ésta es falsa, siendo cierta H_0 , equivale a un error tipo I (α) o falso positivo, mientras que el rechazo de H_A cuando ésta es cierta, siendo falsa H_0 , equivale a un error tipo II (β) o falso negativo. A partir del error de tipo II se define el poder estadístico (potencia) del estudio, como la probabilidad ($1-\beta$) de aceptar H_A cuando es cierta. También se define la potencia como la capacidad que posee una prueba estadística para

detectar diferencias significativas de una cierta magnitud. La potencia dependerá en gran medida del tamaño muestral.

La estadística inferencial trata de establecer conclusiones relacionadas con la población a través de extrapolar los resultados obtenidos de la muestra a la población de procedencia. Las características que definen a la población se denominan parámetros poblacionales y las que definen a la muestra, estadísticos muestrales o estimadores (Ejemplo: medida de la probabilidad (P) de incidencia de una enfermedad y su estimador la frecuencia relativa (f_r) de la enfermedad). Como medida de precisión de parámetros y estimadores pueden calcularse sus intervalos de confianza.

Un modelo frecuente en muchos tipos de variables utilizadas habitualmente en los estudios indica que existe una tendencia de los valores alrededor de la media y menos observaciones a medida que nos acercamos a los extremos del rango de valores. Si el número (n) de observaciones es grande, las distribuciones de frecuencia adoptan una forma de campana: campana de Gauss o distribución normal. Es una función continua que tiende asintóticamente a infinito por los extremos y cuyos valores X , se estandarizan a valores Z en una función normal de media 0 y desviación estándar 1, $N(0,1)$ (*Figura 1*) .

El P-value puede entenderse como una medida de la disconformidad de los datos con la hipótesis nula. P-value suele ser utilizado ampliamente por los investigadores (4) y se define la siguiente regla (En base a $\alpha = 0,05$):

Si $P\text{-value} \leq 0,05 \Rightarrow$ Se decide H_A

Si $P\text{-value} > 0,05 \Rightarrow$ Se decide H_0

Cuando se desea determinar si un tratamiento es diferente de otro, se habla de prueba bilateral y por el contrario si se desea demostrar que un tratamiento es mejor que otro, se habla de prueba unilateral. El valor de P-value en un test de 2 colas es el doble del de un test de 1 cola.

Para el cálculo de los test de hipótesis es muy útil la *tabla 2*, donde se presentan los valores de Z de una distribución $N(0,1)$ en función de los errores (α , β) y de si la prueba a realizar es unilateral o bilateral.

Diseño de los estudios médicos

El diseño del estudio deberá ser adecuado a los objetivos e hipótesis del estudio, pero además deberá garantizar la máxima validez, es decir mínima diferencia entre los resultados obtenidos en el estudio respecto a un determinado tratamiento y el efecto real del mismo en los pacientes (5), cumpliendo en cualquier caso las buenas prácticas clínicas y lo estipulado en la legislación vigente (6, 7).

Los estudios clínicos se dividen, en general, en 2 grandes categorías:

- Ensayos clínicos: Dentro del ciclo clínico de desarrollo de los fármacos (Fase I, II, III y IV) (8).
- Estudios observacionales: Cohortes, casos y controles, estudios de prevalencia y estudios ecológicos.

La gran diferencia entre los fármacos antitumorales de otros compuestos es que deben administrarse en dosis cercanas a la toxicidad para que sean activos, en ocasiones se realizan estudios en dos fases, especialmente en aquellos fármacos con una elevada toxicidad o “two-stage plan” (9).

Tamaño muestral (n)

Una de las cuestiones más importantes en cualquier estudio es cuántos sujetos son necesarios para llegar a conclusiones válidas. Cuanto mayor sea la n , mayor será la precisión de las conclusiones y mejor la estimación de los parámetros de estudio, pero hay que tener en cuenta que si n es demasiado grande puede estar perdiéndose el tiempo y recursos, además de poder balancear el estudio en sentido negativo, es decir presentando diferencias cuando en realidad no las hay (falso positivo o α), por lo tanto es necesario determinar el tamaño muestral justo (10).

Para el cálculo del tamaño muestral se parte de datos obtenidos en estudios anteriores (estudios disponibles previos o estudios específicos con poca muestra), en general obtenidos de bases de datos bibliográficas (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library) (11).

Así, los factores de los que depende n en el estudio son principalmente:

- N° de pacientes disponibles.
- Disponibilidad de recursos económicos, logísticos y temporales.

- Factores de tipo estadístico.

La dificultad está en decidir cuál es el grado de precisión necesario y suficiente, así un mayor tamaño muestral requiere más medios económicos y mayor tiempo de reclutamiento de los pacientes. El investigador que diseña el estudio deberá decidir los beneficios de aumentar la precisión respecto a aumentar n , asumiendo los riesgos derivados de los resultados que se obtendrán tras el análisis estadístico. La potencia estadística fijará el grado de precisión de la hipótesis planteada y ésta dependerá fundamentalmente de factores como el tamaño del efecto (d), variabilidad de la respuesta (σ), tamaño de la muestra y α . Estos factores estadísticos de los que depende el tamaño muestral, se construirán principalmente a partir de la prueba estadística utilizada para solventar la hipótesis de estudio (12).

En algunos estudios de larga duración si se determina que las respuestas obtenidas son diferentes a las esperadas inicialmente, puede ser necesario recalcular el tamaño de la muestra para asegurar que el poder estadístico sea el adecuado (13). Los diseños secuenciales no fijan el tamaño muestral previamente, sino que éste es variable en función de los resultados que se van obteniendo, mientras que los no secuenciales permiten realizar una única prueba estadística al final del estudio y parten de un tamaño muestral prefijado (14).

Existe una gran cantidad de artículos y publicaciones que disponen de fórmulas y tablas relativas al cálculo muestral, algunas de las cuales se citan en la bibliografía. También existen numerosos programas de ordenador que pueden utilizarse para poder realizar cálculos de tamaños muestrales sofisticados de una manera ágil y sencilla (15).

¿Qué prueba estadística debe utilizarse para analizar el estudio?

Dependerá de la hipótesis del estudio y debe ser establecida previamente a su puesta en marcha. Debe distinguirse entre hipótesis confirmatoria, si se comprueba una hipótesis ya descrita anteriormente, o bien hipótesis exploratoria, que son sugeridas a través de un análisis previo de los datos. Los P-valor en éste último caso deben ser tenidos en cuenta como orientativos a la espera de un estudio confirmatorio (16).

Un riesgo de realizar multitud de hipótesis es la multiplicidad, ya que de cada 100 pruebas de hipótesis independientes que se realicen de un estudio, una proporción α (Error tipo I) serán significativas, de esta manera debe aplicarse una corrección, como la de Bonferroni:

$$\text{P-value Bonferroni} = \frac{\alpha}{n}$$

Donde n es el número de pruebas o test a realizar.

Otro factor muy relacionado con el tipo de prueba estadística es el diseño del estudio, de esta forma se considerarán datos apareados a aquellas variables medidas sobre el mismo individuo en diferentes periodos y variables independientes cuando no tienen relación entre sí.

El tipo de prueba a aplicar dependerá también del tipo de variable de medida y la forma en que ésta se ha medido (nominal, ordinal y cuantitativa continua o discreta). Se han propuesto diversas clasificaciones en función del tipo de escala de la medida y del objetivo del estudio que pueden verse en la tabla 3.

Las pruebas estadísticas paramétricas se basan en parámetros y requieren el cumplimiento de los llamados supuestos de normalidad: son cuantitativas y pertenecen a una población normal, así como homogeneidad de varianzas entre grupos (homoscedasticidad), principalmente, por lo tanto hay que realizar una suposición sobre cuál es la distribución teórica de la población. Destacan entre éstas las pruebas de comparación de 2 medias de t-Student y 3 ó más medias ANOVA y las de predicción de unas variables a partir de las otras: regresión lineal simple y múltiple (17).

Si estos supuestos no se cumplen deben ser utilizadas las pruebas no paramétricas que son independientes de las condiciones de los parámetros de la población. En estas pruebas las hipótesis extraen consecuencias sobre las poblaciones, pero no sobre sus parámetros. Destacan entre éstas la comparación de las frecuencias de 2 grupos mediante el test Ji cuadrado y el test binomial.

Las pruebas no paramétricas son menos potentes que las paramétricas para rechazar H_0 cuando ésta es falsa. Si los supuestos de normalidad no se cumplen deben ser utilizadas las no paramétricas, pero considerado un aumento de la muestra.

Al respecto de las pruebas específicas utilizadas indicadas en la tabla anterior deben ser utilizadas de acuerdo con los criterios señalados y en las condiciones específicas.

Fuerza del efecto “odds ratio” (*OR*) y riesgo relativo (*RR*)

Así si se estudian 2 tratamientos y se desea estimar cuántas veces es superior la proporción de un tipo de respuesta clínica en uno de los grupos respecto al otro, surge una medida de la fuerza del efecto denominada “odds ratio” (*OR*) que se define como el cociente entre la probabilidad de que ocurra un evento y la probabilidad de que no ocurra (18).

Si p_1 es la proporción de sujetos con tratamiento y p_2 la de los tratados con placebo respecto del total para cada tratamiento y $OR = 1$ no hay asociación entre el factor y el evento, $OR > 1$ asociación positiva: la presencia del factor indica mayor ocurrencia del evento, $OR < 1$ asociación negativa: la presencia del factor indica menor ocurrencia del evento.

Posteriormente al cálculo del *OR* puede realizarse su estimación por regresión logística a partir de las variables de confusión del modelo. La regresión logística es un tipo especial de regresión que permite estudiar si una variable binomial (sí/no, curación, recaída, etc) depende, o no, de otra u otras variables (peso, edad, etc).

Otra medida más intuitiva que *OR*, es el riesgo relativo (*RR*) que se define como el riesgo de padecer un evento determinado (enfermedad, síntoma, éxitus, curación, etc) entre los individuos expuestos a un factor de riesgo (tratamiento, intervención, etc) y el riesgo de padecerlo entre los no expuestos. *RR* se interpreta igual que *OR*.

Si el riesgo del factor es bajo, *RR* y *OR* dan valores parecidos, pero *OR* es algo mayor. Una ventaja de utilizar *OR* es que se puede estimar siempre y de forma semejante, por el contrario *RR* no se puede estimar en los diseños casos control (19).

Intervalos de confianza

Un intervalo de confianza indica la precisión de los resultados, a diferencia de los test de hipótesis. Si se obtiene un rango en el que se encuentran los valores de un parámetro, estableciendo un límite

superior y otro límite inferior del parámetro se tratará de una estimación por intervalo. En general, el centro de ese rango es el estimador puntual calculado.

En general un IC se construye con:

$$\text{estimador} \pm Z_{\alpha/2} * EEM$$

Donde $Z_{\alpha/2}$ es el valor de Z para $\alpha/2$ y EEM es el error estándar de la media.

Algunos de los IC más utilizados son:

- IC para μ (conocida s y población normal o n grande):

$$m \pm Z_{\alpha/2} \left(\frac{s}{\sqrt{n}} \right)$$

Donde m es la media, $Z_{\alpha/2}$ es el valor de Z para $\alpha/2$, s la desviación estándar y n el tamaño muestral.

- IC para μ (s desconocida y valores normales):

$$m \pm t_{\alpha/2, u} \left(\frac{s}{\sqrt{n}} \right) \text{ (es la expresión que se usará habitualmente)}$$

Donde m es la media, $t_{\alpha/2}$ es el valor de t Student para $\alpha/2$ y $u=(n-1)$ grados de libertad, s la desviación estándar y n el tamaño muestral

- IC para una proporción p y n grande:

$$p \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Donde p es la proporción, $Z_{\alpha/2}$ es el valor de Z para $\alpha/2$ y n el tamaño muestral

- IC para un OR según el método de Woolf (17):

$$OR e^{\pm(a/2) \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

Donde OR es el odds ratio, a , b , c y d son las frecuencias de los diferentes eventos contemplados (sujetos del grupo 1 que presentan el evento, sujetos del grupo 1 que no presentan el evento, sujetos del grupo 2 que presentan el evento, sujetos del grupo 2 que no presentan el evento).

Análisis de supervivencia

Este análisis comprende el estudio de las variables T “tiempo hasta que ocurre un suceso o evento”. Este análisis contempla una metodología específica ya que las mediciones de T se producen frecuentemente antes del evento y los pacientes no entran en el estudio en el mismo momento (20).

El evento considerado no es que se produzca o no la muerte por ejemplo, sino la muerte relacionada con la enfermedad. Si se considera una muerte no relacionada con la enfermedad, se produce un sesgo de información, por ello el paciente fallecido por una causa que no está vinculada al evento de interés debe ser considerado como censurado y computar su tiempo de seguimiento como incompleto o perdido.

Desde el punto de vista clínico se puede definir supervivencia a la supervivencia libre de enfermedad y a la supervivencia global, entre otras.

Uno de los objetivos de estas técnicas es inferir la relación entre T y las variables explicativas del modelo X que son conocidas y controladas por el investigador en el estudio. La variable T no pertenece a una población normal y se puede distribuir según función exponencial, Weibull, log-normal o log-logística.

En ocasiones se desconoce si el paciente ha presentado el suceso estudiado (fallecimiento, recaída, etc) o no. Estos datos se conocen como datos censurados, que pueden ser de tipo I, II o aleatoria.

Se define la función de supervivencia $S(t)$ (Figura 2) como la probabilidad de que un paciente sobreviva un tiempo t , si T es la variable tiempo de supervivencia. Es una función decreciente que cumple: $S(t) \geq 0$, $S(0) = 1$ y $S(+\infty) = 0$. Se puede estimar mediante Kaplan-Meier o método del límite-producto, que calcula la supervivencia cada vez que se presenta un evento.

Un buen estimador de la supervivencia es la mediana del tiempo de supervivencia.

Para comparar las funciones de supervivencia en función de los tratamientos asignados o de algún factor relevante se emplea la prueba de log-rank. Puede observarse en la figura 3 que la probabilidad de supervivencia del quimioterápico B es superior a A.

Para poder construir un modelo explicativo de la función de supervivencia y explicar la relación existente entre el tiempo de supervivencia y las variables independientes del modelo (sexo, edad, tratamiento, estadio de la enfermedad, marcador tumoral, etc) se aplicará la regresión de Cox. Ésta permite estimar con más precisión la función de supervivencia y determinar qué variables explican mejor la supervivencia de los pacientes. La regresión de Cox se representa mediante una función de riesgo:

$$H(t, x_1, \dots, x_n) = h_o(t)e^{b_1x_1 + \dots + b_nx_n}$$

Donde h_o es el riesgo basal y $e^{b_1x_1 + \dots + b_nx_n}$ depende de las variables independientes o explicativas (peso, edad, tratamiento, factores concomitantes, etc).

En el modelo de Cox se determinan en primer lugar los coeficientes β y mediante el test de Wald o por el logaritmo de máxima verosimilitud se determinará si son o no significativos para el modelo. Posteriormente se estima $h_o(t)$.

En función de los resultados de la regresión logística se dividirán las variables independientes entre factores de riesgo y factores de protección. Para ello los resultados de aquéllas se presentarán mediante su *OR*:

$$e^b = OR$$

Siendo β el coeficiente estimado de la variable independiente. Si el *OR* de la variable es < 1 se trata de un factor de protección y si $OR > 1$ de un factor de riesgo.

Bibliografía

1. MONLEÓN T, BARNADAS A, ROSET M. Metodología de investigación y estadística en oncología y hematología. Módulos 4 y 5. Barcelona, España: Edimac; 2005. p. 6-26.
2. BAZERQUE P, TESSLER J. Método y Técnicas de la Investigación Clínica. 1ª ed. Argentina: Ediciones Toray Argentina S.A.C.I; 1982.

3. DALY L.E, BOURKE G.J. Interpretation and Uses of Medical Statistics. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd; 2000.
4. PITA FERNÁNDEZ S, PÉRTEGA DÍAZ S. Significancia estadística y relevancia clínica. *Cad Atención Primaria* 2001; 8: 191-195.
5. RUBIO C. Diseño estadístico de ensayos clínicos. *Medicina Clínica* 1996; 107: 303-309.
6. HULLEY SB, CUMMINGS SR. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Barcelona: Doyma; 1993.
7. ICH. E9 - Guidelines for the statistical principles for clinical trials. 1998. Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html#E9> [Consultado el 6 de agosto de 2009].
8. ALES, J.E. El ensayo clínico en oncología. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001.
9. GEHAN E. The determination of the number of patients required in a follow up trial of a new chemotherapeutic agent. *J Chron Diseases* 1961; 13:346-353.
10. ARMITAGE P, BERRY G. Statistical Methods in Medical Research. UK: Blackwell Scientific Publications; 1994.
11. DUPONT WD, PLUMMER WD. Power and Sample Size Calculations for Studies Involving Linear Regression. *Controlled Clinical Trials* 1998; 19: 589-601.
12. MARRUGAT J, VILA J, PAVESI M, SANZ F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiología. *Medicina Clínica* 1998; 267-276.
13. BETENSKY RA, TIERNEY C. An examination of methods for sample size recalculation during an experiment. *Statistics in Medicine* 1997;16: 2587-2598.
14. MONLEÓN-GETINO TONI, BARNADAS-MOLINS AGUSTÍ, ROSET-GAMISANS MONTSERRAT. Diseños secuenciales y análisis intermedio en la investigación clínica: tamaño versus dificultad. *Medicina Clínica* 2008; 132(11): 437-442.
15. Dupont WD, Plummer WD, Jr: Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program. *Controlled Clinical Trials* 1990 11:116-128. Disponible en: <http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps/index.htm> [Consultado el 6 de agosto de 2009].
16. TOBIAS A. Pruebas estadísticas: ¿Cuál debemos escoger?. *JANO* 1999. (56) 1295. (17)
17. MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA. Conceptos básicos de bioestadística. *Revista de ortopedia y traumatología* 1999. (43)6: 463-473.

18. KLEINBAUM DG, KUPPER LL, MORGENSTERN H. Epidemiologic Research. Principles and Cuantitative Methods. Van Nostrand Reinhold Company; 1982.
19. ALTMAN DG. Confidence intervals for the member needed to treat. *BMJ* 1998; 317: 1309-1312.
20. LEE ET, WANG JW, 2003. Statistical Methods for survival data analysis. 3^a ed. Belmont, CA (USA): Lifetime learning Publications; 2003.

TABLAS Y FIGURAS

	Resultados reales	
Resultado del contraste	H_A falsa y H_0 verdadera	H_A verdadera y H_0 falsa
Rechazo de H_A	Sin error	Error de tipo II (b)
Aceptación de H_A	Error de tipo I (a)	Sin error

Tabla 1. Tipos de errores obtenidos en el contraste de hipótesis.

Error tipo I . Valores de Z_α		
α	Prueba unilateral	Prueba bilateral
0.100	1.282	1.645
0.050	1.645	1.960
0.025	1.960	2.240
0.010	2.326	2.576
Error tipo II . Valores de Z_β		
β	$1-\beta$	Z_β
0.01	0.99	2.326
0.05	0.95	1.645
0.10	0.90	1.282
0.15	0.85	1.036
0.20	0.80	0.842

Tabla 2: Valores de Z de una $N(0,1)$ más frecuentes en las pruebas de hipótesis paramétricas.

	TIPO DE DATOS			
OBJETIVO DEL ESTUDIO	Medida (a partir de una población normal)	Rango, escala o medida (a partir de población no normal)	Binomial (2 posibles respuestas)	Tiempo de supervivencia
Descripción de un grupo	Media, DE	Mediana, rango intercuartílico	Proporción, frecuencia	Curva de supervivencia de Kaplan-Meier
Comparar un grupo con un valor hipotético	Test t Student	Test de Wilcoxon	Test Ji cuadrado, test binomial	
Comparar 2 grupos independientes	Test t Student datos independientes	Test de Mann-Whitney	Test de Fisher (Ji cuadrado para muestras grandes)	Test de Log-rank or test de Mantel-Haenszel
Comparar 2 grupos apareados	Test t Student datos apareados	Test de Wilcoxon	Test de McNemar	Regresión condicional de riesgos porporcionales
Comparar 3 ó más grupos independientes	ANOVA, grupos independientes	Test Kruskal-Wallis	Test Ji cuadrado	Regresión de Cox riesgo proporcional
Comparar 3 ó más grupos apareados	ANOVA, medidas repetidas	Test de Friedman	Cochran Q	Regresión condicional de riesgos porporcionales
Cuantificar la asociación entre las variables	Correlación de Pearson	Coficiente no paramétrica de Spearman o Kendall	Coficiente de contingencia	
Predecir el valor a partir de otra variable medida	Regresión lineal y no lineal	Regresión no paramétrica	Regresión logística	Regresión de Cox de riesgos porporcionales

Tabla 3: Pruebas estadísticas en función del tipo de escala de la medida y del objetivo del estudio a realizar.

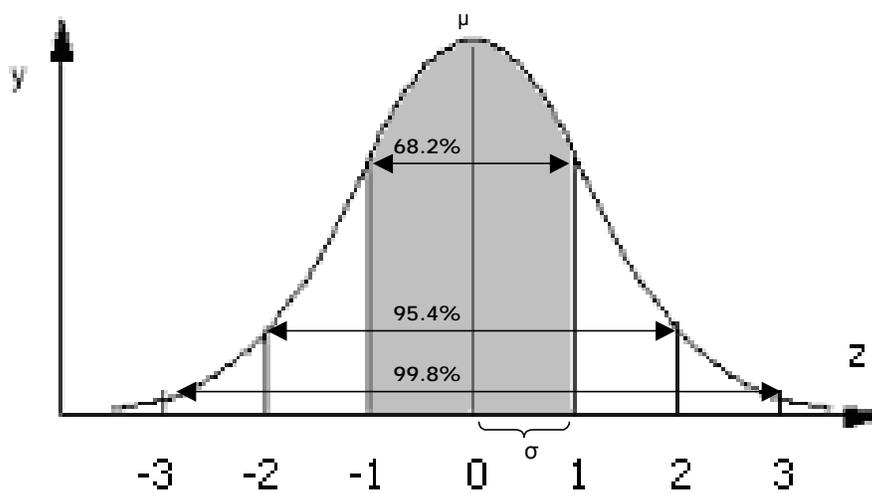


Figura 1: Valores de probabilidade de uma função normal estandarizada $N(0,1)$.

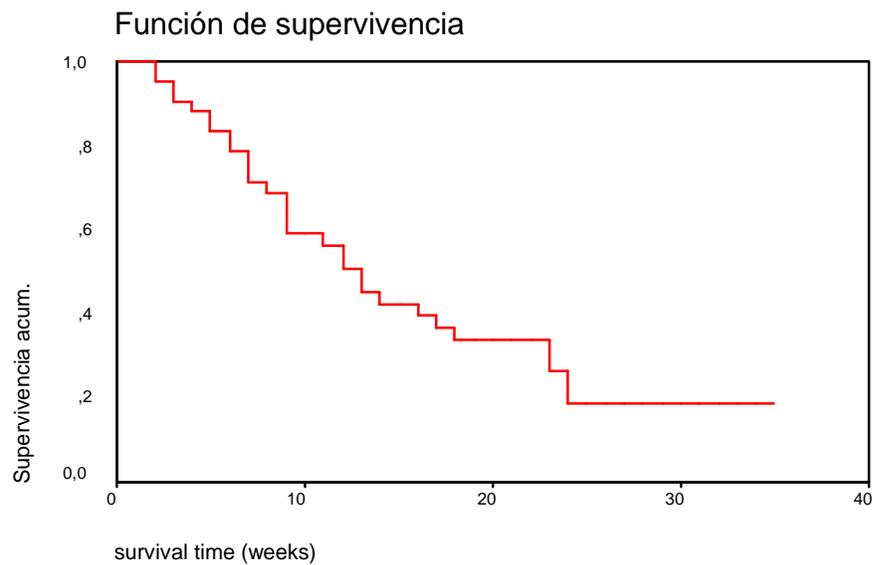


Figura 2: Função de supervivencia $S(t)$ de uma serie de pacientes afectados por uma enfermidade.

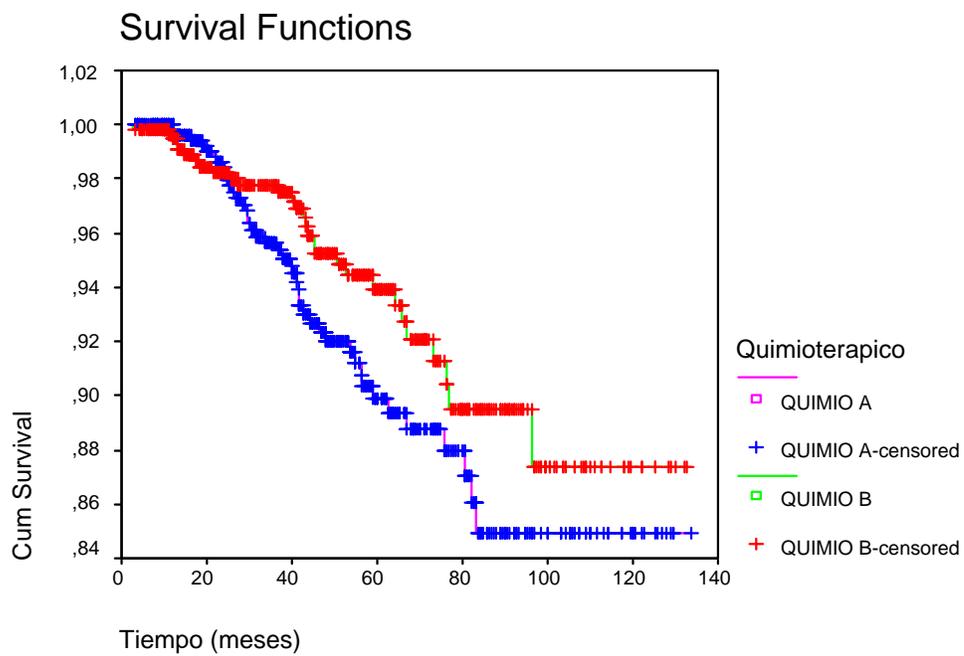


Figura 3: Función de supervivencia de 2 tratamientos durante el tratamiento de los pacientes. $P < 0,05$ en el test de log-rank.