Grado de Medicina – Universidad de Barcelona
Bioestadística básica, Epidemiologia y Introducción a la Investigación (2018/19)
Begoña Campos – Departamento de Fundamentos Clínicos

PROBABILIDAD

Experiencia aleatoria. Espacio muestral. Sucesos. Definición de probabilidad. Probabilidad condicionada e independencia de sucesos. Reglas de probabilidad. Teorema de Bayes. Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad, valores predictivos, curva ROC.

INTRODUCCIÓN

"An investment said to have an 80% chance of success sounds far more attractive than one with a 20% chance of failure. The mind can't easily recognize that they are the same" - Daniel Kahneman, Premio Nobel 2002.

A. El concepto de RIESGO está muy presente en Medicina. Se sabe que hay personas con más posibilidades de desarrollar cáncer de colon por su herencia genética, que una operación de trasplante de corazón es complicada y peligrosa, que los fármacos antipsicóticos tienen descritos efectos adversos, y que atender una herida abierta sin aplicar antisépticos puede dar lugar a una infección mortal. En todos estos ejemplos la presencia de riesgo significa probabilidad de un resultado negativo o no deseado.

B. Un episodio paradigmático de la historia de la medicina fue el protagonizado por Ignaz Semmelweis (Buda 1818 – Viena 1865)[1,2]. Como ginecólogo del hospital general de Viena se preocupó por la alta frecuencia de parturientas con fiebre puerperal. Tras varios años de observaciones y ensayos consiguió relacionar esta enfermedad en las mujeres con la suciedad en las manos de los médicos que las atendían. No supo que el agente causal eran microorganismos, porque la teoría germinal de las enfermedades infecciosas fue desarrollada por Pasteur un par de décadas más tarde. Sin embargo, demostró que un lavado de manos con hipoclorito cálcico disminuía la mortalidad de las madres. Por ello se le considera uno de los pioneros de la asepsia.

C. La seguridad del paciente (*patient safety*) es la prevención de errores y efectos adversos en los pacientes asociados a la atención de salud[3]. Actualmente la World Health Organization (WHO/OMS) lanza cada año en mayo la campaña "SAVE LIVES:

[1] Hempel CG. Filosofía de la Ciencia Natural. Alianza Editorial. 1976.
[2] Science Museum: Exploring the history of medicine <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/people/ignazsemmelweis>
[3] OMS. < http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety>

Clean Your Hands" para destacar la importancia de la higiene de las manos en la reducción de riesgos para la salud [4].

C. Entre riesgo nulo y riesgo máximo se pueden distinguir niveles, y en cada persona es diferente por su biología y su circunstancia de vida. Entre los factores que aumentan la probabilidad de aparición de cáncer hay comportamientos que son modificables, con lo cual se puede intervenir para disminuir el riesgo [5]. Sin embargo también hay factores que no son controlables por lo cual el riesgo será siempre mayor que cero. Por ejemplo, en cáncer de colon se distinguen 3 grupos de riesgo - bajo, medio y alto – que se definen por la edad (menor o mayor de 50 años) y por la presencia o no de antecedentes familiares. Debido a esto la prevención tiene que incluir también programas de detección precoz, pues así se podrá actuar al inicio de la enfermedad, incluso antes de que manifieste. El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres y su riesgo aumenta con la edad, en consecuencia los programas de cribado van dirigidos a mujeres por encima de 50 años [6].

D. Los estudios epidemiológicos buscan establecer la relación entre una enfermedad y los factores que la provocan. Los modelos estadísticos que se derivan pueden ser usados como herramientas para calcular el riesgo.

- Calculadora de riesgo cardiovascular de la OPS/OMS [7]
- Simple risk model for heart valve surgery [8]

E. El diagnóstico médico es una decisión basada en un conjunto de síntomas y signos detectados y medidos por procedimientos diversos. Si los datos recogidos son insuficientes o imprecisos la decisión puede ser incorrecta. Por esa razón es más prudente afirmar, por ejemplo tras una mamografía, que "no se observa nada anormal" que decir "todo está normal".

[4] WHO: Clean Care is Safer Care <http://www.who.int/gpsc/5may/en/>
[5] <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
[6] <http://www.aspb.cat/documents/cancer_mama/>
[7] <http://www.paho.org/cardioapp/web/>
[8] <http://www.heritagescience.ac.uk/statistics/research/riskmodel/index.html>

EXPERIENCIA ALEATORIA

"*I thought we should do an experiment tonight. Actually, it's not really an experiment, because I know the outcome* " - Benjamin Zander. TED Talk 2008 [9]

A. La INCERTIDUMBRE es la falta de certeza, o seguridad al 100%, acerca de cómo se resolverá una situación en un futuro próximo. Dudas y más dudas.

B. En el lenguaje natural existen muchas etiquetas lingüísticas para identificar y calificar estas situaciones:

posible, insólito raro, frecuente, a menudo, habitual

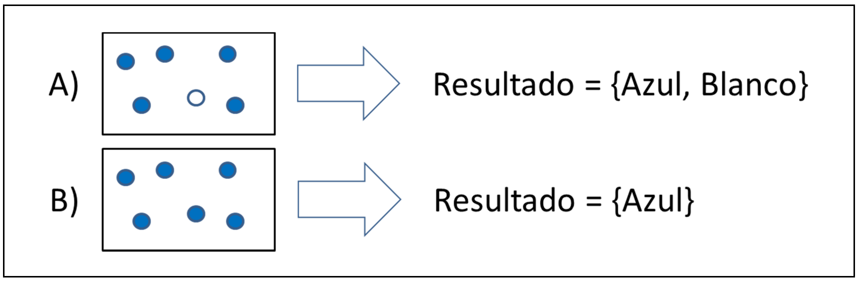
Sin embargo, a veces el significado se deforma. Así “improbable” se utiliza como imposible y “seguramente” como cierto, pero no son equivalentes.

C. La interpretación de estas expresiones, y su traducción a un valor numérico, tiene un componente subjetivo. Decir que un resultado tiene una probabilidad de un 80% se valorará como mucho o como poco según lo que esté en juego. En los prospectos médicos se pueden leer expresiones del tipo: “Se han informado de los siguientes efectos adversos[10]:

- frecuentes (hasta 1 de 10 personas): náuseas
- poco frecuentes (hasta 1 de 100 personas): dificultad para respirar
- raras (hasta 1 de 1000 personas): acidez de estómago (pirosis)
- muy raras (hasta 1 de 10.000 personas): reacciones alérgicas graves”

nota: por suerte, ¡a más gravedad menos frecuencia!

D. Una causa importante de incertidumbre es la variabilidad de resultados posibles asociados a un fenómeno. La ausencia de variabilidad elimina la incertidumbre.



E. Se denomina EXPERIENCIA ALEATORIA (E) a una prueba o fenómeno que presenta variación en sus resultados, y que antes de su realización no es posible predecir con seguridad cuál será el resultado particular. Por el contrario, una experiencia determinista es aquella en la que se conoce el resultado con antelación y es inevitable.

F. Comentarios:

- la incertidumbre sólo existe antes de realizar la experiencia aleatoria, cuando aún no se ha producido el resultado. Después de realizar la experiencia, el resultado esperado

[9] TED Talk: The transformative power of classical music <https://www.ted.com/talks/benjamin_zander_on_music_and_passion#t-19580>

[10] también conocidos como “reacciones adversas” o “efectos secundarios”

ocurre o no y siempre es conocido. Ejemplo: ante una operación quirúrgica el paciente tiene un riesgo, pero después de ella sigue vivo o no.
- aleatorio no significa sin fundamento ni sin criterio. A veces se lee en la prensa frases como "la decisión del jurado ha sido bastante aleatoria" cuando debería decir "...bastante discutible". Si se toma una decisión lanzando una moneda al aire, entonces el criterio adoptado es dar la misma oportunidad a cada una de las opciones.
- aleatorio tampoco significa que todo el mundo tenga la misma probabilidad. Si en una rifa una persona compra el doble de boletos que otro aquella tendrá el doble de probabilidad de ganar. Obviamente el que no compra boleto no tendrá premio.

G. Dos tipos básicos de experiencia aleatoria:
- Poner en marcha una acción y esperar a ver qué ocurre:
  Lanzar un dado de 6 caras / Un parto
- Seleccionar al azar un elemento de un conjunto definido:
  Sacar una bola de una urna / Seleccionar un alumno del aula

H. A pesar de la incertidumbre, el conjunto de observaciones obtenidas de un mismo fenómeno aleatorio puede presentar regularidad:
- en juegos de azar (serie larga de repeticiones) ---> teoría de la probabilidad
- en poblaciones grandes (muestreos repetidos) ---> biometría

ESPACIO MUESTRAL

A. Definición. Espacio muestral, S, es el conjunto o lista de todos los resultados posibles que pueden ser observados al realizar una experiencia aleatoria definida previamente. Cada uno de los resultados posibles es un elemento, e, de la lista[11],

$$S = \{ e_1, e_2, e_3, \text{etc}\ldots \}$$

nota: no debe confundirse espacio muestral con muestra. El espacio muestral es la población que dará origen a una muestra. En algunas disciplinas se le llama "universo".

B. Identificar los elementos que forman el espacio muestral dependerá de cómo se realiza la prueba y del nivel de observación del resultado. El detalle de la observación se ha de definir a priori según el objetivo de la experiencia aleatoria o bien quedará limitado por las condiciones en que se desarrolla la prueba. El número total de elementos que forman el espacio muestral se simboliza por k ó n_S.

B. Ejemplos:

E = tirar 1 dado de 6 caras	$\rightarrow$ S = {1, 2, 3, 4, 5, 6}	; k=6
E = sacar al azar una bola de una urna con 6	$\rightarrow$ S = {1, 2, 3, 4, 5, 6}	; k=6
E = seleccionar al azar un alumno del	$\rightarrow$ S = {ei : i=1,...,90}	; k=90
E = lanzar dos veces una moneda	$\rightarrow$ S= {(c,c); (c,x); (x,c); (x,x)}	; k=4
E = lanzar 2 dados, uno de 6 y otro de 8 caras	$\rightarrow$ S ={(i,,j): i=1,...,6; j=1,...,8}	; k=48

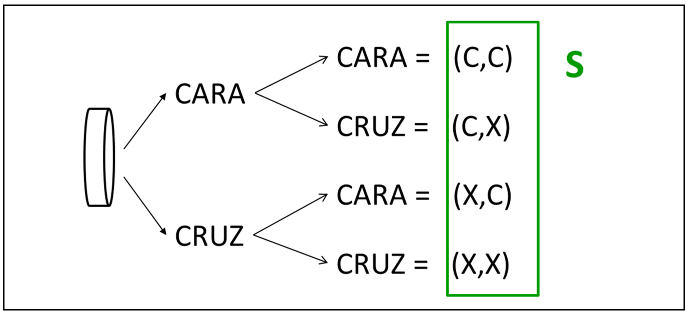
[11] La letra S viene de la expresión inglesa "sample space" (espacio muestral).

C. Definir bien el espacio muestral es importante porque afecta directamente el valor de probabilidad. Supongamos la pregunta:

¿Probabilidad de que salga un 2 al lanzar un dado?

- dado de 6 caras: S= {1, 2, 3, 4, 5, 6} —> P (2) = 1/6
- dado de 8 caras: S= {1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8} —> P (2) = 1/8

D. Una herramienta útil para construir el espacio muestral de experiencias aleatorias complejas es el DIAGRAMA DE ÁRBOL. En el ejemplo "lanzar dos veces una moneda", el espacio muestral contiene cuatro elementos que son combinaciones del primer con el segundo lanzamiento.



SUCESOS

A. Definición: un suceso es un subconjunto de resultados del espacio muestral S. Hay múltiples sucesos y se identifican con las primeras letras del abecedario: A, B, C,…

$A \subset S$

B. Se distinguen dos tipos básicos

- Suceso SIMPLE, o elemental, es el que contiene un único resultado. Habrá tantos sucesos simples como elementos forman el espacio muestral.
- Suceso COMPUESTO es el que contiene más de un resultado. Se forma por unión de sucesos simples. El número de sucesos generados será mayor que k.

C. Ejemplos:

E= lanzar un dado de 6 caras → S = {1, 2, 3, 4, 5, 6}; k=6

Simple: A = (5)

Compuesto: B = (2, 4, 6) = "ser par"

C = (1, 2, 3, 4) = "menor que 5"

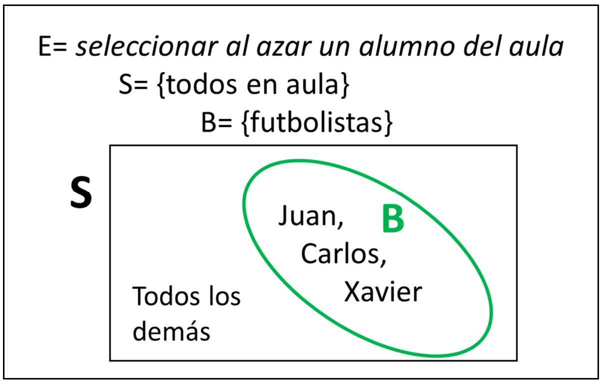
E= seleccionar al azar un alumno del aula → S = {lista de alumnos}; k=90

Simple: A = (Marta)

Compuesto: B = (Juan,…) = "fútbol"

C = (Juan, Alicia,…) = "cantan en la coral"

D. El DIAGRAMA de VENN es una manera visual de representar conjuntos. El recuadro exterior delimita el espacio muestral y cada suceso se representa con una elipse. El tamaño de la elipse debe ser proporcional al número de elementos que contiene, porque el área es una medida de probabilidad.



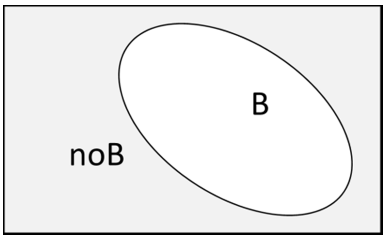
E. El subconjunto de todos los elementos que quedan fuera de un suceso particular forman el suceso COMPLEMENTARIO (o contrario). Hay varias maneras de simbolizarlo:

“fútbol” = B $\quad\rightarrow\quad$ “no-fútbol”= $noB = cB = \bar{B}$

Un suceso y su complementario cumplen las dos propiedades siguientes:

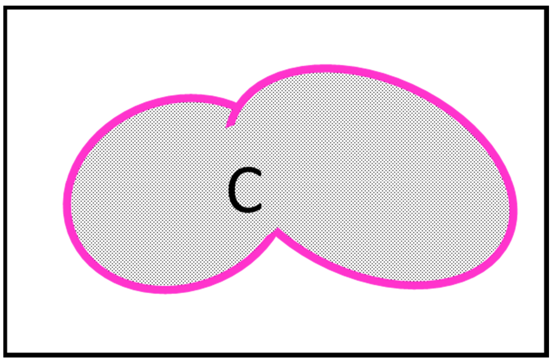
- un suceso y su complementario reconstruyen S

  “fútbol” + “no-fútbol” = todos = S
- son siempre incompatibles, es decir, no comparten elementos

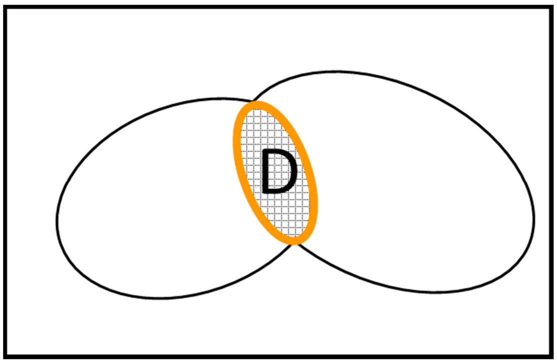


F. Los sucesos son conjuntos y por tanto se pueden combinar mediante las operaciones lógicas unión (O = disyunción inclusiva) e intersección (Y = conjunción), que se representan con los símbolos ∪ e ∩ respectivamente. El resultado de estas operaciones serán nuevos subconjuntos. Sean A y B dos sucesos del espacio muestral S, entonces:

UNIÓN: (A ∪ B) = C



INTERSECCIÓN: (A ∩ B) = D



G. Se denomina suceso UNIÓN de A con B al subconjunto que resulta de juntar todos los elementos de A con todos los elementos de B. Se simboliza por A∪B. Si ocurre el

suceso unión es porque el resultado observado es un elemento de A, o un elemento de B o un elemento que está en A y también en B. El suceso obtenido por unión será mayor o igual que los sucesos originales.
Cualquier suceso compuesto se puede expresar como unión de sucesos elementales.

B="futbolistas" = ("Juan") $\cup$ ("Paco") $\cup$ ("Lara") $\cup \ldots \cup$ ("Lucas")

La unión de conjuntos es conmutativa: $A \cup B = B \cup A$.

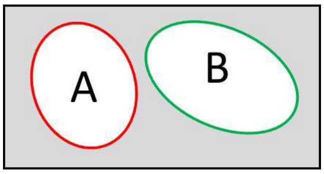
H. Se denomina suceso INTERSECCIÓN de A con B al subconjunto que resulta de seleccionar los elementos que son comunes a A y B. Se simboliza por $A \cap B$. Si ocurre el suceso intersección es porque el resultado observado es un elemento que forma parte de A y también de B, y en consecuencia se puede afirmar que ocurren tanto A como B.
El suceso obtenido por intersección será menor o igual que los sucesos originales.

$A \cap B$ = "chicas"$\cap$"futbolistas"= ("Lara")

La intersección de conjuntos es conmutativa: $A \cap B = B \cap A$.

I. Si la intersección de dos sucesos da lugar a un conjunto vacío, entonces se dice que los dos sucesos son INCOMPATIBLES o MUTUAMENTE EXCLUYENTES:

$A \cap B$ = {}= vacío



Esto quiere decir que los sucesos A y B no tienen elementos en común. Por definición, un suceso y su complementario serán siempre incompatibles. Sin embargo, saber que dos sucesos son incompatibles no permite afirmar que son complementarios.
Si hay elementos del espacio muestral que están incluidos tanto en el suceso A como en A, entonces se dice que ambos sucesos son COMPATIBLES.

J. Se dice que un suceso ha ocurrido si el resultado observado coincide con uno de sus elementos.

K. El subconjunto que contiene todos los elementos del espacio muestral se denomina suceso SEGURO. Sea cual sea el resultado de una experiencia aleatoria, el suceso seguro siempre ocurrirá. El subconjunto que no contiene ningún suceso elemental alguno, es decir está vacío, se denomina suceso IMPOSIBLE. Este suceso nunca puede suceder, es decir, es no observable.

L. Ejemplos

E= lanzar un dado de 6 caras $\rightarrow$ S= {1, 2, 3, 4, 5, 6} ; k=6

Suceso simple:	A = {2}
Suceso compuesto:	B = {2, 4, 6} = "par"
Suceso complementario de B:	no-B = {1, 3, 5} = "impar"
Suceso unión $A \cup B$:	C = $A \cup B$= {2}$\cup${2, 4, 6} = {2, 4, 6}
Suceso intersección $A \cap B$:	D = $A \cap B$= {2}$\cap${2, 4, 6} = {2}
Sucesos compatibles:	$A \cap B$ = {2} $\neq$ {}
Sucesos incompatibles:	A$\cap$noB = {2}$\cap${1, 2, 5} = {}
Suceso seguro:	B$\cup$noB = {1, 2, 3, 4, 5, 6} = S
Suceso imposible:	A$\cap$noB = {}

M. Si se combinan más de dos sucesos usando O e Y el resultado dependerá del orden:

[(A o B) y C] es diferente de [A o (B y C)].

N. El número total de sucesos (incluido el imposible) que se pueden generar a partir del espacio muestral de una experiencia aleatoria bien definida se calcula por:

$$Total\ de\ sucesos = 2^{k} = \sum_{s=0}^{k} \binom{k}{s}$$

siendo k el número de elementos distintos de S. De la experiencia “lanzar un dado de 6 caras” se pueden formar 64 sucesos diferentes.

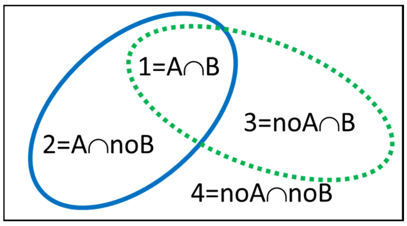
O. Dos sucesos compatibles dividen el espacio muestral en 4 regiones distintas que:

a) no se solapan

b) su unión es el suceso seguro:

S = (A∩B) ∪ (A∩noB) ∪ (noA∩B) ∪ (noA∩noB)

A esto se le llama hacer una PARTICICIÓN del espacio muestral.
Pasar del diagrama de Venn a una tabla cruzada facilitará la resolución de los problemas numéricos de probabilidad.



	B	noB	Total
A	(1)	(2)	
noA	(3)	(4)	
Total			k

DEFINICIÓN de PROBABILIDAD

“While the individual man is an insoluble puzzle, in the aggregate he becomes a mathematical certainty. You can, for example, never foretell what anyone will do, but you can say with precision what an average number will be up to”

Arthur Conan Doyle, The sign of the four (Sherlock Holmes), 1890

A. Probabilidad es una función que mide la expectativa de que ocurra un suceso asignando un valor entre cero y uno[12] .

P: Sucesos $\rightarrow$ [0,1]

B. Ejemplo:

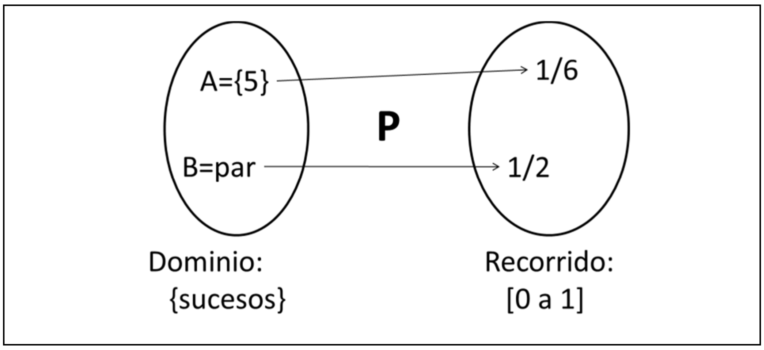
E=“lanzar un dado de 6 caras”

Suceso A: sacar 5 = {5} $\rightarrow$ P(A) = 1/6

Suceso B: sacar par = {2, 4, 6} $\rightarrow$ P(B) = 3/6

[12] Se dice que la historia de la teoría de la probabilidad se inició en 1654 de la correspondencia entre B. Pascal y P. de Fermat. La actual definición axiomática de probabilidad fue introducida por A.N. Kolmogorov en 1933. En: Encyclopedia of Statistical Sciences. Ver biliogr.

C. La probabilidad se puede representar gráficamente como cualquier función matemática. Habrá un conjunto dominio que contiene todos los sucesos generados por la experiencia aleatoria, 64 en este ejemplo, y un conjunto recorrido que contiene todos los números del 0 al 1. La función enlaza cada suceso con uno y sólo un valor del intervalo [0,1]



D. Propiedades

- El valor mínimo de la función es cero, por tanto la probabilidad es siempre positiva o nula. El suceso imposible (vacío) tiene probabilidad cero.
- El valor máximo de la función es uno, por tanto, la probabilidad está acotada superiormente. No es posible combinar sucesos para superar este valor. El suceso seguro (contiene todos los elementos de S) tiene probabilidad uno.
- La suma de la probabilidad de un suceso con su complementario es siempre igual a uno.
- La probabilidad de un suceso aumenta con el número de elementos que contiene. Un suceso que esté contenido en otro no puede tener una probabilidad mayor.

E. Cálculo. Determinar el valor de probabilidad que le corresponde a un suceso cualquiera A se puede hacer de dos maneras:

- “a priori” por la regla de Laplace. Sólo es aplicable si los sucesos elementales son equiprobables:

$$P(A) = \frac{n^{\underline{o}}\ de\ casos\ favorables}{n^{\underline{o}}\ d\ casos\ posibles} = \frac{n^{\underline{o}}\ de\ elementos\ en\ A}{n^{\underline{o}}\ de\ elementos\ en\ S}$$

- “a posteriori” por la ley de los grandes números, que es una definición empírica de probabilidad: en una serie larga de tiradas o repeticiones de una experiencia, la frecuencia relativa (fr) observada de un suceso se aproxima a su probabilidad:

$$fr(A) = \frac{n^{\underline{o}}\ de\ veces\ que\ ocurre\ A}{n^{\underline{o}}\ de\ repeticiones\ de\ la\ experiencia} \rightarrow P(A)$$

F. Ejemplo:

E= seleccionar al azar (en igualdad de oportunidades)

S = {lista de alumnos}; k(S)=90

Suceso A: “que sea futbolista” = {Joan, Laura, Pepe,...}; k(A)=18

P(A) = ¿?

Cálculo por regla de Laplace:

$$P(A) = \frac{nº\ de\ elementos\ en\ A}{nº\ de\ elementos\ en\ S} = \frac{18}{90} = 0{,}2$$

Cálculo por frecuencia relativa:

$$fr(A) = \frac{nº\ de\ veces\ que\ ocurre\ A}{nº\ de\ repeticiones\ de\ la\ experiencia} = \frac{102}{500} = 0{,}204 \rightarrow P(A)$$

G. Ejercicio numérico:

E= seleccionar al azar un alumno de un grupo

S = {Marta, Laura, Alicia, Juan, Alberto, Luis, Pepe}; k(S)=7

A: chicas = {Marta, Laura, Alicia}   B: deportistas = {Marta, Juan}

Tabla cruzada:

		Deporte		total
		Si	No	
Chica	Si	1	2	3
	No	1	3	4
	total	2	5	k=7

Probabilidades:

- P(A) = 3/7 → P(noA) = 1 - 3/7 = 4/7
- P(B) = 2/7 → P(noB) = 1 - 2/7 = 5/7
- P(A∩B) = 1/7
- P(A∪B) = (1+2+1)/7

H. Problema: Supongamos un juego de mesa con 12 coches numerados y listos para empezar una carrera. Se tiran dos dados y la suma de puntos indicará el coche que puede avanzar una casilla. ¿Qué coche tiene mayor probabilidad de ganar la carrera?.

PROBABILIDAD CONDICIONADA

A. La probabilidad condicionada mide la expectativa del suceso A después de saber que ha ocurrido el suceso B. Por tanto, mide la influencia de un suceso B sobre A:

P (A | B)

“una mujer de 50 años (B) tiene más riesgo de cáncer de mama (A) que una de 20”

B. Introducir una condición B puede alterar la expectativa de A de varias maneras:

- aumentando, si P (A|B) > P(A)
- disminuyendo, si P (A|B) < P(A)
- no cambiando, si P (A|B) = P(A)

“el estrés en el trabajo (B) aumenta la probabilidad de un infarto (A)”

“el uso de cinturón de seguridad (B) reduce la probabilidad de traumatismo grave (A)”

C. La probabilidad condicionada puede tomar cualquier valor en el intervalo [0,1]:

- si A y B son dos sucesos incompatibles, es decir, (A∩B)=vacío, entonces

P (A | B) = 0

-si B es un suceso incluido en A, es decir B⊂A, entonces

P (A | B) = 1

D. La probabilidad de (A condicionada a B) es diferente de (B condicionado a A).

P (A | B) ≠ P (B | A)

E. El suceso complementario de A|B es noA|B, por tanto:

P (noA | B) = 1- P (A | B)

F. La fórmula sencilla para calcular la probabilidad condicionada es:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

G. Ejercicio numérico:

E= seleccionar al azar un alumno de un grupo

S = {Marta, Laura, Alicia, Juan, Alberto, Luis, Pepe}; k(S)=7

A: chicas = {Marta, Laura, Alicia}; B: deportistas = {Marta, Juan}

		Deporte		total
		Si	No	
Chica	Si	1	2	3
	No	1	3	4
	total	2	5	k=7

Probabilidad (chica) = 3/7

→ P (chica | deporte) = P (chica∩deporte)/P(deporte) = (1/7)/(2/7) = 1/2

Probabilidad (deporte) = 2/7

→ P (deporte | chica) = P (deporte∩chica)/P(chica) = (1/7)/(3/7) = 1/3

nota: la condición reduce el espacio muestral al excluir algunos resultados.

SUCESOS INDEPENDIENTES

A. Se dice que dos sucesos cualesquiera A y B son INDEPENDIENTES si la probabilidad de A condicionada a B es la misma que la probabilidad de A. O sea, que introducir B no modifica la expectativa de A.

P (A|B) = P(A)

B. Por el contrario, se dice que dos sucesos cualesquiera A y B son DEPENDIENTES si la probabilidad de A condicionada a B es diferente a la probabilidad de A, es decir, que saber que B ha ocurrido altera la expectativa de A.

P (A|B) ≠ P(A)

C. Dos sucesos A y B incompatibles, A∩B=vacío, serán siempre dependientes:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} = \frac{0}{P(B)} = 0$$

Por ejemplo si A="ser varón" y B="estar embarazado", incompatibles entre sí, entonces es inmediato afirmar que son dependientes ya que P(A|B)=nulo ≠ P(A).
Sin embargo, no se puede afirmar lo mismo si los sucesos A y B son compatibles. Si A="fumar" y B="cáncer de pulmón", tendremos un ejemplo de compatibilidad y dependencia, pero si A="ir en moto" y B="cantar en una coral" tendremos un ejemplo de compatibilidad e independencia.

REGLAS DE PROBABILIDAD

A. Ley del COMPLEMENTARIO: La probabilidad del suceso complementario de A vale:

P (noA) = 1- P(A)

Esto se deriva de las propiedades de la probabilidad

- La unión de A con noA da lugar al suceso seguro: A∪noA = S
- La probabilidad del suceso seguro vale uno: P(S) = 1

B. Ley de la ADICIÓN: La probabilidad de un suceso unión (A∪B) se resuelve por:

P (A∪B) = P (A) + P (B) – P(A∩B)

En caso de que A y B sean incompatibles, la fórmula anterior se simplifica a una suma:

→ P (A∪B) = P(A) + P (B)

C. Ley de la MULTIPLICACIÓN: La probabilidad de un suceso intersección (A∩B) se resuelve por producto de probabilidades:

P (A∩B) = P(A) * P (B | A)

En caso de que A y B sean independientes, P (A|B)=P(A), la fórmula anterior queda:

→ P (A∩B) = P(A) * P (B)

TEOREMA de BAYES

"The (Baye's) theorem itself is a landmark of logical reasoning and the first serious triumph of statistical inference" – Efron, Science 2013, june, vol 340

A. El Teorema de Bayes[13] establece que la probabilidad de A condicionada a B, P(A|B), se pude obtener a partir de la probabilidad de B condicionada a A, P(B|A).

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) * P(A)}{P(B)}$$

[13] Thomas Bayes (1702-1761), teólogo y matemático inglés.

B. La expresión del numerador sale de aplicar la regla de la multiplicación:

$$P(A \cap B) = P(A) * P(B|A)$$

C. Si el denominador, P(B), es desconocido, entonces se puede aplicar el Teorema de Probabilidades Totales para obtenerlo:

- el suceso B se descompone como unión de dos sucesos:

$$B = (B \cap A) \cup (B \cap noA) = (A \cap B) \cup (noA \cap B)$$

- la probabilidad de la unión de dos sucesos incompatibles es la suma de probabilidades:

$$P(B) = P(A \cap B) + P(noA \cap B)$$

- y por último la probabilidad de la intersección se expande con condicionada:

$$P(B) = P(A) * P(B|A) + P(noA) * P(B|noA)$$

D. Usando lo anterior, el Teorema de Bayes se presenta habitualmente así:

$$P(A|B) = \frac{P(A) * P(B|A)}{P(A) * P(B|A) + P(noA) * P(B|noA)}$$

E. Ejemplo:

E= seleccionar al azar una persona de un grupo

S={ei; i=1..k} ; A = “ser chica” ; B= “practicar deporte”

P(A) = 1/4 ; P (B|A) = 1/3 ; P (B|noA) = 3/5

→ ¿P (deporte) = P(B)? Por Teorema de Probabilidades Totales

$$P(B) = \left[{}^{1}/_{4} * {}^{1}/_{3}\right] + \left[{}^{3}/_{4} * {}^{3}/_{5}\right] = \frac{8}{15}$$

→ ¿P (ser chica| deporte) = P(A|B) = ? Por Teorema de Bayes

$$P(A|B) = \frac{{}^{1}/_{4} * {}^{1}/_{3}}{\left[{}^{1}/_{4} * {}^{1}/_{3}\right] + \left[{}^{3}/_{4} * {}^{3}/_{5}\right]} = \frac{{}^{1}/_{12}}{{}^{8}/_{15}} = \frac{5}{32}$$

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

“El tumor més difícil de tractar és aquell que veiem massa tard” - C. Cordón-Cardó, doctor honoris causa UB, noviembre 2006

A. PREVALENCIA. Es una medida de los casos existentes de una enfermedad, o condición de salud, en una población. Lo más usual es calcular la prevalencia puntual que se define como la probabilidad de que un individuo de la población sea un caso en un momento de tiempo dado[14]:

$$Prevalencia = \frac{num\ casos\ observados\ en\ el\ tiempo\ t}{tamaño\ de\ la\ población\ en\ el\ tiempo\ t} = P(E)$$

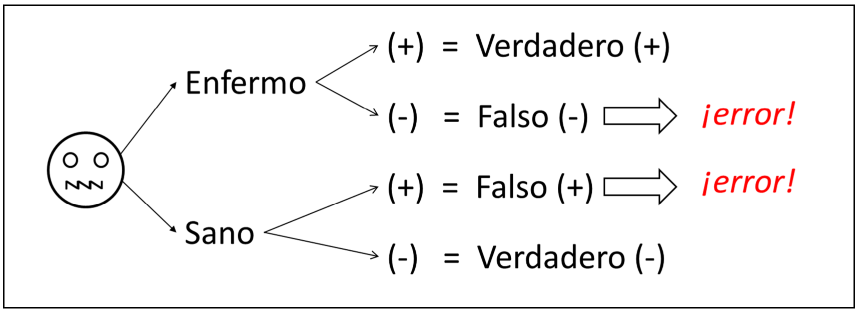
B. Síntoma. Manifestación de una alteración orgánica o funcional – fiebre, dolor, amnesia y otros.- y que permite establecer el diagnóstico. Es un concepto más general que signo, porque tanto se refiere a los señalados por el paciente, generalmente subjetivos, como a los descubiertos por el médico, considerados objetivos.

C. PRUEBA DIAGNÓSTICA. Cualquier tecnología que pueda servir para detectar un síntoma que se relacione con la enfermedad de interés. Existen pruebas muy diversas: basadas en imagen, analítica clínica, cuestionarios, monitorización con equipos electrónicos, etc…

D. Se distinguen tres tipos de resultados:

- Dicotómico: Positivo (+) = presencia de señal
Negativo (-) = ausencia de señal
- Continuo con punto de corte fijo: p.ej. la fiebre → Dicotómico
- Continuo con punto de corte arbitrario: p.ej. alcoholemia → Dicotómico

E. El objetivo final del diagnóstico es clasificar al paciente como enfermo o bien como no enfermo a partir del resultado observado en la prueba. Sin embargo, las pruebas no son perfectas y el resultado puede ser falso por problema de medida. Esta situación queda descrita así:



F. La fiabilidad de una prueba, probabilidad de que funcione bien, se cuantifica por las proporciones de resultados acertados:

- SENSIBILIDAD: verdaderos (+) en el conjunto de los enfermos.
- ESPECIFICIDAD: verdaderos (-) en el conjunto de los sanos.

[14] En: Kleinbaum DG e al (2007). Ver bibliografía.

Estas dos características no son complementarias entre sí, porque dan información diferente. La sensibilidad valora la capacidad de la prueba para de detectar enfermos, mientras que la especificidad valora la capacidad de la prueba de discriminar entre sanos y enfermos.

G. Tanto sensibilidad como especificidad se definen como probabilidades condicionadas

$$Sensibilidad = P(+|E) = \frac{P(+\cap E)}{P(E)} = \frac{V+}{n(enf)} \qquad 0 \leq S \leq 1$$

$$Especificidad = P(-|S) = \frac{P(-\cap S)}{P(S)} = \frac{V-}{n(sanos)} \qquad 0 \leq E \leq 1$$

Idealmente ambas características deberían valer 1 para poder decir que la prueba es perfecta, o sea, que no da lugar a resultados falsos.

H. Los ejercicios numéricos se resuelven fácilmente recurriendo al uso de tablas:

	Enfermedad presente
+	V (+)
-	F (-)
	Total enfermos

SENSIBILIDAD

	Enfermedad ausente
+	F (+)
-	V (-)
	Total “sanos”

ESPECIFICIDAD

I. Las características de una prueba diagnóstica varía con el tipo de enfermedad a diagnosticar, pero el cálculo de la sensibilidad y especificidad no depende de la prevalencia de la enfermedad, porque se obtienen por separado para enfermos y sanos.

J. Complementarias a las proporciones de aciertos son las proporciones de falsos resultados:

- Tasa de falsos negativos. Probabilidad de dar erróneamente un resultado negativo.

$$T.falso\ negativo = P(-|E) = \frac{F-}{n(enf)} = 1 - Sensibilidad$$

- Tasa de falsos positivos. Probabilidad de dar erróneamente un resultado positivo.

$$T.falso\ positivo = P(+|S) = \frac{F+}{n(sanos)} = 1 - Especificidad$$

K. En la práctica clínica, la selección de una prueba u otra tiene que ver con varios factores - seguridad, tiempo, costes- pero sobretodo con evitar errores de diagnóstico.
Se escoge una prueba con alta sensibilidad cuando se quiere evitar que una enfermedad mortal, pero curable, quede sin tratamiento. Y una prueba con alta especificidad cuando se quiere confirmar un diagnóstico y evitar intervenciones invasivas a personas sanas.

A. La relación entre síntomas y enfermedad no es unívoca, pues muchas enfermedades comparten síntomas. Esto convierte el diagnóstico en una decisión con riesgo de error.

B. En ausencia de información previa, la probabilidad a priori de que un individuo escogido al azar de una población tenga una enfermedad sería igual a la prevalencia puntual de la misma.

P (E) = prevalencia

C. Si el resultado de una prueba diagnóstica ha sido positivo y la prueba tiene una sensibilidad de 0,95, ¿se puede afirmar que la probabilidad de que el individuo esté enfermo es de 0,95? No, porque para hacer el diagnóstico hay que invertir la probabilidad condicionada:

Sensibilidad: P (+|E) = 0,95 $\rightarrow$ Diagnóstico: P (E|+) = ¿?

D. Valor Predictivo Positivo (VPP). Probabilidad de estar enfermo después de observar un resultado positivo en la prueba. Normalmente el cálculo requiere aplicar el Teorema de Bayes extendido, porque es difícil saber qué proporción de la población da positivo.

$$VPP = P(E|+) = \frac{P(E \cap +)}{P(+)} = \frac{Prev * Sen}{Prev * Sen + (1 - Prev) * (1 - Esp)}$$

E. Organizando los datos en una tabla 2x2, la probabilidad que caracteriza a la prueba hay que leerla en vertical y para hacer el diagnóstico hay que leerla en horizontal.

	Cáncer	No cáncer	TOTAL
Positivo	V+	F+	N(+)
Negativo	F-	V-	N(-)
TOTAL	N(e)	N(s)	N=100

VPP

Sensibilidad

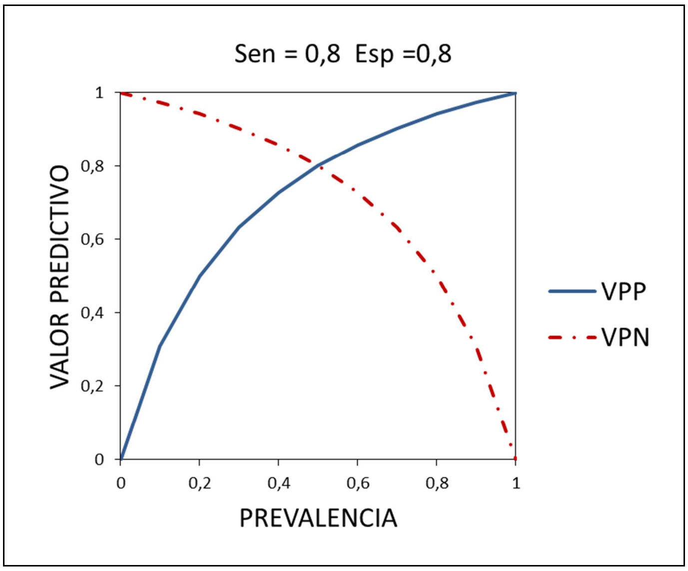
F. Valor Predictivo Negativo (VPN). Probabilidad de estar sano después de observar un resultado negativo.

$$VPN = P(S|-) = \frac{P(S \cap -)}{P(-)} = \frac{(1 - Prev) * Esp}{(1 - Prev) * Esp + Prev * (1 - Sen)}$$

G. Los valores predictivos de una prueba diagnóstica dependen de la prevalencia, además de la sensibilidad y la especificidad.

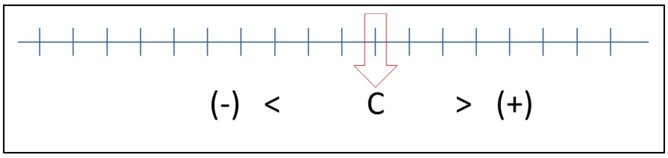
si prevalencia incrementa, aumenta el VPP, pero disminuye el VPN

si prevalencia decrece, disminuye el VPP, pero aumenta el VPN



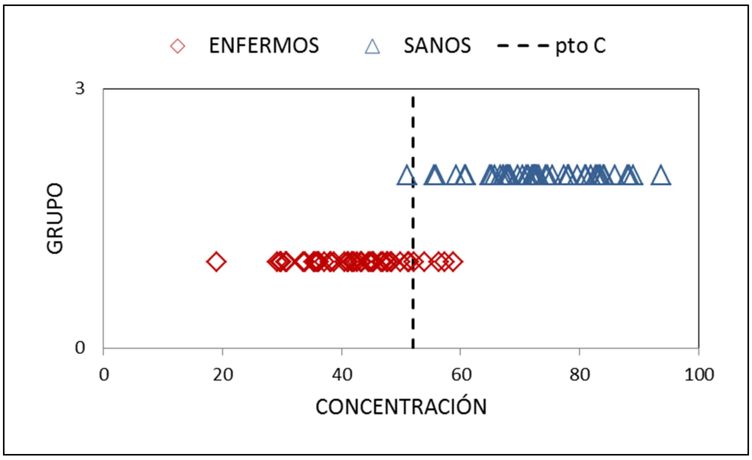
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: CURVA ROC

A. En pruebas diagnósticas cuyo resultado es continuo, la definición de positivo es arbitraria y necesita de un punto de corte (C)



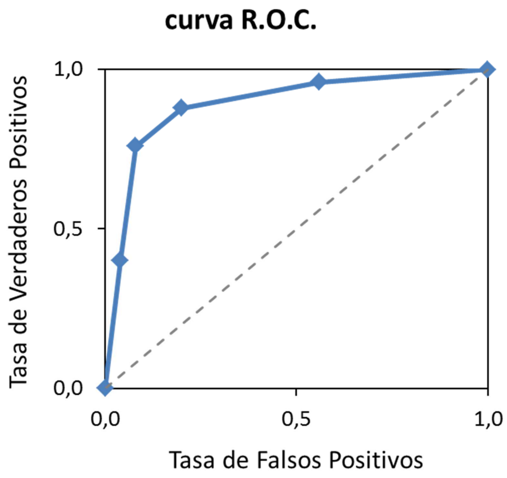
Positivo (+) = valores de la prueba por encima (o por debajo) de C.

B. Idealmente el punto de corte debería separar claramente al grupo de enfermos de los sanos, pero esto no será posible cuando los resultados de los dos grupos se solapen. Posicionar el punto de corte más a la izquierda o a la derecha significará aumentar o bien a la tasa de falsos positivos o a la de falsos negativos. Hay que buscar el punto de corte que produzca menores tasas de error.



C. Una estrategia para situar el punto de corte es seleccionar un intervalo de valores (p.ej. 50 a 70 en la figura anterior) y calcular sensibilidad y especificidad para cada punto que hay dentro. Los datos reunidos se representan en una gráfica XY, poniendo la sensibilidad en ordenadas (vertical) y el complementario de la especificidad en abscisas (horizontal). La curva que aparece de unir los puntos se conoce como ROC (Receiver Operating Characteristics).

Pto	(1-Esp)	Sen
A	0	0
B	0	0,4
C	0,1	0,8
D	0,2	0,9
E	0,6	1
F	1	1



D. Existen varios criterios para elegir el punto de corte óptimo. Si se quiere igualar la tasa de falsos positivos con la de negativos, entonces se selecciona el punto de corte que acerque más la curva al extremo (TFP=0; TVP=1). Si se quiere maximizar la tasa global de aciertos, entonces se selecciona el punto que más aumenta la distancia vertical de la curva respecto a la diagonal. Se lo conoce como índice J de Youden:

J = Sensibilidad + Especificidad -1

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: CRIBADO POBLACIONAL

A. Las pruebas diagnósticas tienen dos usos

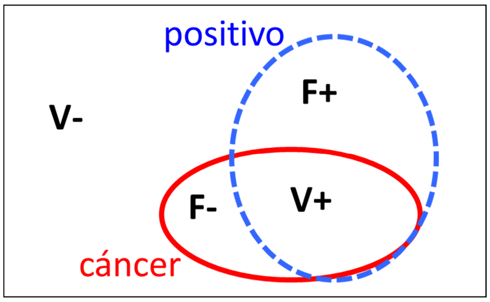
- En la consulta clínica
- En el cribado de un campaña de detección precoz

B. La finalidad de un programa de cribado (*screening*) poblacional es aplicar la prueba diagnóstica a personas asintomáticas, pero con factores de riesgo para la enfermedad de interés. Un ejemplo bien conocido son las campañas para la detección temprana de cáncer de mama.

C. Usando conceptos de probabilidad, la situación se podría representar así:

Espacio muestral={Mujeres de 50-69 años, residentes en BCN, asintomáticas}

Un suceso sería el subconjunto de mujeres con cáncer de mama. Otro suceso sería el subconjunto de mujeres que dan positivo en la prueba. La intersección de ambos es el subconjunto formado por las mujeres que tienen cáncer y dan positivo en la prueba, es decir los verdaderos positivos. Cuanto más solapen ambos sucesos, menor serán los resultados falsos. Los falsos positivos serían mujeres sanas y con resultado positivo en la prueba, y los falsos negativos serían mujeres con cáncer y que dan negativo en la prueba.



D. ¿Qué prueba se utiliza en este programa de cribado? Una mamografía, porque es indolora, rápida y de bajo coste.

E. ¿Qué pasa si el resultado es POSITIVO? Se realiza una segunda prueba, biopsia, para ayudar a discriminar entre verdadero positivo y falso positivo.

F. ¿Por qué mujeres de 50 a 69 años de edad? Porque en esta subpoblación la prevalencia es mayor y por tanto mayor será el VPP.

G. ¿Qué pasa si el resultado es NEGATIVO? Si el resultado es un verdadero negativo, esto son buenas noticias. Si es un falso negativo, entonces se retrasa la detección y tratamiento hasta el siguiente control, lo que conlleva una reducción de la confianza de la población en el cribado.

Día Mundial contra el Cáncer de Mama - 19 de Octubre

* Centers for Disease Control and Prevention (USA) - Breast Cancer
https://www.cdc.gov/cancer/breast/

* NIH > National Cancer Institute > Cancer types > Breast Cancer
https://www.cancer.gov/types/breast/mammograms-fact-sheet

* Asociación Española contra el cáncer (aecc) - Cáncer de mama
https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama

* Agència de Salut Pública (ASP) - Consorci Sanitari de Barcelona
http://www.aspb.cat/documents/cancer_mama/

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. A pocket guide to Epidemiology. Springer. 2007.
- Kotz S, Johnson NL. Encyclopedia of Statistical Sciences. Wiley-Interscience 1986.
- Johnson R A, Bhattacharyya GK. Statistics: principles and methods. Hoboken, N.J: Wiley; cop. 2010, 6th ed., International student ed.
- Larson H J. Introduction to probability theory and statistical inference. New York [etc.] : Wiley, cop. 1982, 3rd ed.
- Pagano M, Gauvreau K. Fundamentos de bioestadística. México, D.F: International Thomson, cop. 2001, 2a ed.
- Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Pacific Grove, Calif. : Brooks/Cole, Cengage Learning, 2011. 7th ed., International ed
- Wassertheil-Smoller S. Biostatistics and Epidemiology: a primer for health professionals. 3rd ed. New York. Springer-Verlag, 2004. Chapter 1: The Scientific Method.

GLOSARIO

Árbol de decisión
Cribado ("screening")
Curva ROC
Diagnóstico
Diagrama de Venn
Enfermedad
Espacio muestral
Especificidad
Ensayo aleatorio
Experiencia determinista vs aleatoria
Extraer / seleccionar
Factor de riesgo
Incertidumbre
Independencia estadística de sucesos
Ley de los grandes números / ley de regularidad de las frecuencias
Leyes de probabilidad: complemento, adición y multiplicación
Operaciones con sucesos: complemento, unión, intersección
Prevalencia
Probabilidad
Probabilidad condicionada
Prueba diagnóstica
Punto de corte
Reemplazo
Regla de Laplace
    (probabilidad uniforme)
Resultado de una prueba ("outcome")
Resultado verdadero vs falso
Resultado negativo vs positivo
Riesgo
Sensibilidad
Síntoma (signo)
Suceso
Suceso imposible
Suceso incompatible
    (mútuamente excluyente)
Suceso seguro
Tabla de contingencia (2x2)
Tasa de falsos resultados: negativos o positivos
Teorema de Bayes
Teorema de Probabilidad Total
Valor predictivo negativo (VPN)
Valor predictivo positivo (VPP)