

Programa de doctorado: "Models i Anàlisi de la Intervenció Psicològica"
Bienio: 1993/95

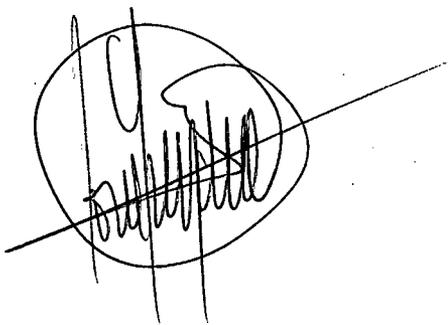
APROXIMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA AL ESTUDIO DE LAS RECAÍDAS

Tesis realizada por:

Maribel Però Cebollero



Para optar al grado de Doctor en Psicología



Tesis doctoral dirigida por:

Dr. Joan Guàrdia i Olmos

Dept. de Metodologia de les Ciències del Comportament
Facultat de Psicologia
Divisió de Ciències de la Salut
Universitat de Barcelona



Barcelona, Septiembre 1999

K



Agradecimientos

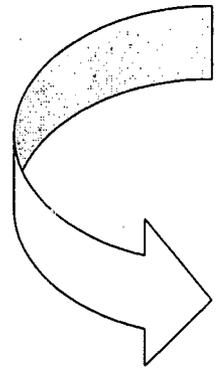
Desde estas líneas quiero mostrar mi agradecimiento a todas las personas que han estado junto a mí en todo el proceso de elaboración de esta tesis.

Bien por sus inestimables aportaciones para la mejora del presente trabajo, bien por su respaldo incondicional en el largo proceso de elaboración cuando flaqueaban mis fuerzas, y en especial, a aquellos que han tenido que sufrir ambas cosas a la vez. Por otra parte, y no menos importante, también quiero agradecer su aportación a todas aquellas personas que sin saberlo me han servido de guía gracias a los trabajos que en su momento realizaron. Y finalmente, a todos aquellos que, a través de sus enseñanzas o de su apoyo, han hecho posible que yo llegara hasta aquí.

A todos vosotros, gracias por estar ahí.

Este trabajo ha sido subvencionado por el "Comissionat per Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya" a partir de una beca de Formació de Personal Investigador (1994FI 01041) desde el 1 de Enero de 1994 hasta el 30 de septiembre de 1997.

Indice



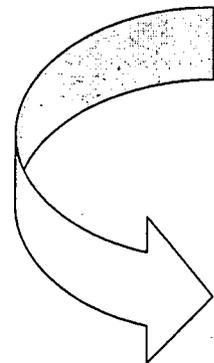
Indice

Planteamiento del problema y objetivos	1
Capítulo 1.- Antecedentes Históricos de la Epidemiología	7
1.1.- Evolución histórica de la epidemiología	9
Capítulo 2.- Técnicas Epidemiológicas para el Análisis de las Recaídas	21
2.1.- Importancia del estudio de las recaídas desde un punto de vista epidemiológico	23
2.2.- Derivación de un índice que tenga en cuenta las recaídas	29
Capítulo 3.- Análisis Empírico de la Sensibilidad de los Indicadores Epidemiológicos de Frecuencia Propuestos para el Estudio de las Recaídas	51
3.1.- Método	56
3.1.2.- Procedimiento	56
3.2.- Resultados	58
3.3.- Conclusión	70
Capítulo 4.- Derivación de las Diferentes Medidas de Asociación y del Efecto a partir de los Índices Descriptivos	73
4.1.- Tabla resumen de datos y prueba de hipótesis para los índices globales del estudio de las recaídas (dos niveles de la variable de exposición: expuestos y no expuestos)	76
4.1.1.- Datos de seguimiento (tiempo en riesgo)	76
4.1.2.- Datos de riesgo	80
4.2.- Estimación puntual de las medidas de asociación y efecto	83
4.2.1.- Datos de seguimiento (tiempo en riesgo)	84
4.2.2.- Datos de riesgo	90

4.3.- Estimación por intervalo de confianza de las medidas de asociación y efecto derivadas	93
4.3.1.- Datos de seguimiento (tiempo en riesgo)	94
4.3.2.- Datos de riesgo	97
4.4.- Medidas de asociación y de efecto para el estudio de cada recaída por separado	100
Capítulo 5.- Análisis Empírico de las Medidas de Asociación y de Efecto	105
5.1.- Método	110
5.1.1.- Procedimiento	110
5.2.- Resultados	115
5.2.1.- Estimación puntual de las medidas de asociación y de efecto	115
5.2.1.1.- No relación entre el factor de exposición y las recaídas	115
5.2.1.2.- El factor de exposición es un factor de riesgo	120
5.2.1.3.- El factor de exposición es un factor de protección	135
5.2.2.- Estimación por intervalo de confianza de las medidas de asociación y de efecto	150
5.2.2.1.- No relación entre el factor de exposición y las recaídas	150
5.2.2.2.- El factor de exposición es un factor de riesgo	156
5.2.2.3.- El factor de exposición es un factor de protección ..	167
5.3.- Discusión	177
Capítulo 6.- Control del Efecto de Terceras Variables en el Estudio de la Asociación entre el Factor de Exposición y el Trastorno bajo Estudio: una Aplicación en el Ambito de la Accidentalidad Laboral	181
6.1.- La accidentalidad laboral en el sector de la construcción	188
6.2.- Método	191
6.2.1.- Sujetos	191
6.2.1.1.- Filtraje del fichero de datos	191
6.2.2.- Procedimiento	192
6.3.- Resultados	195
6.3.1.- Análisis descriptivo	195
6.3.2.- Indicadores epidemiológicos descriptivos para el estudio de las recaídas	202

6.3.3.- <i>Una aplicación del ajuste de medianas</i>	207
6.3.4.- <i>Indicadores epidemiológicos de asociación y de efecto para el estudio de las recaídas</i>	213
6.3.4.1.- <i>Datos de tiempo en riesgo</i>	213
6.3.4.2.- <i>Datos de riesgo</i>	216
6.3.5.- <i>Análisis estratificado para el estudio de las recaídas</i>	219
6.3.5.1.- <i>Datos de tiempo en riesgo</i>	219
6.3.5.2.- <i>Datos de riesgo</i>	227
6.4.- <i>Conclusiones y discusión</i>	232
<i>Conclusiones Generales</i>	237
<i>Referencias Bibliográficas</i>	247
<i>Anexo</i>	257

*Planteamiento del
problema y objetivos*



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

La epidemiología es aquel conjunto de métodos y técnicas que se ocupa del estudio del estado de bienestar de cualquier tipo de población (humanos y animales). En consecuencia, se centra en el estudio de la evolución de los trastornos a través del tiempo y en distintas áreas geográficas con el objetivo de determinar la incidencia y prevalencia de los trastornos explorados, y determinar su distribución diferencial en las distintas áreas y en los distintos momentos temporales trabajados; y por último, establecer los factores asociados a la aparición de los diferentes trastornos, ya sean de riesgo o de protección, con la finalidad última de prevenir la aparición de los mismos en la población.

Los orígenes de la epidemiología son muy recientes aunque sus raíces son antiguas (Mac Mahon y Pugh, 1975; Lilienfeld y Lilienfeld, 1985; Rothman, 1986 y Jenicek y Cléroux, 1987). Así pues, el primer documento en que aparece el término epidemiología es un manuscrito que data de 1598, en concreto es una obra de Quinto Angelerio que, precisamente lleva por título 'Epidemiología' (Ahlbom y Norell, 1987).

El objeto de estudio en sus inicios eran las enfermedades infecciosas, aunque actualmente su campo de estudio abarca todo lo que haga referencia al estado de bienestar de los individuos, de ahí la fragmentación que se puede observar hoy en día en el ámbito de trabajo de la epidemiología, y que de hecho, es destacado por algunos autores. Así, por ejemplo, Diez-Roux (1998) remarca que en estos momentos se puede hablar de la epidemiología social, de la epidemiología genética y de la epidemiología que se centra en el estudio de los factores de riesgo. Nasca (1997) diferencia entre micro y macro aproximaciones, es decir, una epidemiología de factores de riesgo basada en las ciencias biológicas o una epidemiología ecológica basada en la política, la economía y las ciencias sociales, aunque considera que ambas aproximaciones son complementarias. Así pues, Shy (1997a) considera que la epidemiología debe incorporar ciencias de la población como la demografía, la economía, la sociología y las ciencias políticas con el fin de poder entender los determinantes de los trastornos en la población, ya que los trastornos no son consecuencia únicamente de factores de riesgo individuales, sino que son un resultado predecible de la manera específica de vivir en un entorno socio-cultural-económico (Shy, 1997b). Ahora bien, Walker (1997) remarca que la incorporación de estas disciplinas se tiene que realizar desde un punto de vista científico, escogiendo teorías que puedan ser modificadas y refutadas, con el fin de proporcionar suficiente rigor metodológico.

Directamente relacionado con el estudio de la evolución de los trastornos en las poblaciones está el tema del procedimiento diagnóstico, aspecto de enorme importancia en cualquier estudio epidemiológico para la correcta delimitación de la prevalencia e incidencia del trastorno bajo estudio (Sackett, Haynes y Tugwell, 1989), y no menos importante para la determinación del estatus en otros factores relacionados con la aparición del trastorno con el fin de poder establecer su efecto de riesgo o de protección en la aparición del mismo, con la meta última de desarrollar una política de actuación adecuada para disminuir la aparición del trastorno en la población. Siendo ésta, una área importante de investigación en el campo de la salud, y en especial en el ámbito de la psicología, debido a la baja sensibilidad y especificidad de los instrumentos diagnósticos utilizados (Anthony, Eaton y Henderson, 1995a), lo que lleva a que los diagnósticos no sean del todo correctos y ello revierte, a su vez, en la validez de los estudios llevados a cabo.

Ahora bien, las técnicas que se han desarrollado hasta el momento en el ámbito de la epidemiología hacen referencia al estudio de una única ocurrencia del trastorno bajo estudio, generalmente el primer episodio. Pero muchos de los trastornos propios del campo de la salud mental no implican una única ocurrencia del mismo, debido al hecho de que no son crónicos y tampoco implican la muerte del sujeto por esa enfermedad, ya que transcurren con la ocurrencia de múltiples episodios del mismo, tal como sucede con las esquizofrenias, los trastornos del estado de ánimo, las adicciones,... (Fuentenebro y Vázquez, 1990, Carnwath y Miller, 1989,...). De todos modos, los trastornos que transcurren con recaídas durante la vida del sujeto no son exclusivos del campo de la salud mental.

Debe destacarse el hecho de que aunque tradicionalmente en epidemiología se estudie la evolución de los trastornos en las poblaciones a partir de su primera ocurrencia, el estudio de las recaídas no es un aspecto que mantenga indiferente a los investigadores que trabajan en el ámbito de la epidemiología, existiendo diferentes abordajes al estudio de las mismas.

Así pues, algunos autores estudian la probabilidad de transición entre los diferentes estados, de salud a trastorno y viceversa, a partir de modelos de Markov (Tager, 1998; Beckett et al, 1996 y Hilton et al, 1997). Otros intentan determinar cuales son los factores que llevan a los individuos a recaer en su trastorno, realizando un análisis a partir de técnicas estadísticas clásicas (Fischl et al, 1981; Centor et al, 1984; Brown et al 1990 y Simkin et al, 1994), o bien a partir de técnicas de análisis multivariantes como pueden ser el análisis discriminante, el análisis de supervivencia, la regresión logística,... (Burton et al, 1991; Coryell et al, 1991; Tohen et al, 1992; Salive et al, 1992; Verheul et al, 1998; Fava et al, 1998 y Robinson et al, 1999).

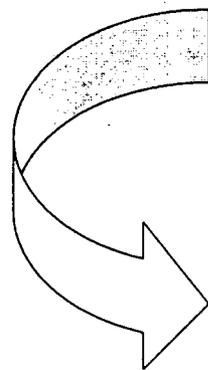
Pero ninguno de estos autores hace un abordaje del estudio del fenómeno de las recaídas desde un punto de vista epidemiológico, es decir, a partir de la obtención de indicadores típicos de este ámbito de estudio.

Todo esto pone de manifiesto el gran vacío que existe hoy en día en el abordaje del estudio de diferentes fenómenos en el ámbito epidemiológico, ya sea por la falta de técnicas adecuadas en el trabajo en diferentes materias en las que la epidemiología está desarrollando un papel importante, como por ejemplo la epidemiología genética. Así Foppa et al, 1997 en su artículo proponen una aproximación que ayude a elaborar el diseño de un estudio de caso-control adecuado en el estudio de la interacción gen-entorno, aunque los autores consideran que ésta es aplicable a cualquier estudio con un factor de exposición ordinal politómico o con factores de exposición dicotómicos. De esta investigación se desprende que aportaciones de campos concretos revierten de manera general en cualquier aproximación epidemiológica.

Este vacío que apuntábamos puede ser debido a aspectos más técnicos como pueden ser el estudio del fenómeno de las recaídas, la mejora del procedimiento diagnóstico en los diferentes ámbitos de aplicación, y en especial, en el de la Psicología.

Debido a la detección de este vacío, en este trabajo se pretende realizar una propuesta tecno-metodológica de estudio del fenómeno de las recaídas desde un punto de vista epidemiológico con el fin de cubrir algunas de las lagunas existentes en este sector. En consecuencia, éste será el eje vertebrador del presente estudio.

Capítulo 1



CAPÍTULO 1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA EPIDEMIOLOGÍA.

Una vez enmarcada la estructura y el ámbito del presente trabajo en la introducción general, creemos oportuno centrar la temática del mismo a partir de una breve revisión histórica de los principales hitos en el campo de la epidemiología, haciendo mención especial al campo de la salud mental.

Este capítulo, pues, no pretende ser una exhaustiva revisión histórica del devenir epidemiológico, sino, más bien una sucinta introducción que nos permita enmarcarla en el campo de la salud, aspecto ya patente en el mismo concepto; y de forma más específica en el ámbito de la psicología, concediendo una especial importancia a ese ajuste, ya que se considera que no es factible el uso de las distintas técnicas epidemiológicas sin una previa adecuación a sus exigencias, debido a las diferencias existentes en el estudio e investigación de los trastornos o patologías de base psicológica con respecto a otros campos de la salud. En definitiva, éste será, el eje fundamental en torno al cual girará buena parte del presente trabajo. De hecho, Diez - Roux (1998) remarca la necesidad de este ajuste en el campo de la epidemiología en general al poner de manifiesto la gran fragmentación de la epidemiología actual (epidemiología “social”, epidemiología de “factores de riesgo” y epidemiología “genética”), y por tanto, llega a la conclusión de la necesidad de la adecuación de nuevos modelos epidemiológicos así como de las técnicas de análisis de datos en los diferentes campos de la investigación epidemiológica.

1.1.- EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA EPIDEMIOLOGÍA.

La palabra epidemiología proviene del griego (‘επι’ - sobre, encima; ‘δemos’ - gente, pueblo y ‘logos’ - estudio), etimológicamente se refiere al estudio o tratado sobre las personas (Ahlbom y Norell, 1987), más concretamente, la mayoría de autores entienden por epidemiología el estudio de la salud, tanto física como mental, de un conjunto de personas, población, comunidad... Así pues, en este tipo de estudios los datos que se recogen se refieren generalmente a grupos de personas, siendo la unidad bajo estudio la persona (Feinstein, A.R., 1985).

Hecha esta aclaración, y como se ha comentado con anterioridad, se considera conveniente realizar una breve introducción histórica así como establecer el ámbito de trabajo de la epidemiología, con el fin de introducir al lector en esta temática. Con respecto al último

punto, tal y como expresan Ahlbom y Norell (1987), Rothman (1986), Feinstein (1985), Kleinbaum Kupper y Morgenstern (1982) y Jenicek y Cléroux (1987), en un principio el objetivo de la epidemiología era el estudio de las enfermedades infecciosas, con el tiempo este campo de trabajo se ha ampliado al estudio de la frecuencia de cualquier trastorno, infeccioso o no, así como al establecimiento y estudio de posibles factores de riesgo, protectores y de confusión, dando ello lugar, en algunos ámbitos en los que el desarrollo teórico lo permite, a hablar de relaciones causales (más propio de determinadas patologías médicas).

En cuanto al establecimiento en el tiempo del inicio de la epidemiología resulta un tema más difícil de determinar. Diversos autores (Jenicek y Cléroux, 1987; Rothman, 1986; Mac Mahon y Pugh, 1975; Lilienfeld y Lilienfeld, 1983; entre otros) consideran que la epidemiología como tal es una ciencia de aparición moderna, aunque sus raíces sean muy antiguas. Así, Jenicek y Cléroux (1987) ponen de manifiesto que no es hasta el siglo pasado que se dejó de considerar a la epidemiología como una ciencia esotérica, ya que en ese siglo se produjo un creciente interés por el estudio de la salud pública o de las poblaciones, debido posiblemente, a la influencia de la revolución Francesa de finales del XIX. Rothman (1986) también remarca, que no es hasta el siglo XX en el que se empieza a disponer

'de un cuerpo de principios epidemiológicos sistematizado con los que diseñar y juzgar los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, a su vez este cuerpo de conocimientos va acompañado de un gran auge en la realización de estudios que cubren una amplia gama de problemas de salud' (Rothman, 1986; pag. 3).

Aunque tiene en cuenta el hecho de que la epidemiología sea un fenómeno del siglo XX, considera que ello no depende del desarrollo científico o técnico llevado a cabo, sino más bien, del

'desarrollo económico de las naciones prósperas de nuestro siglo lo que posibilitó el lujo de llevar a cabo investigación epidemiológica, y ésto, a su vez, motivó el desarrollo conceptual que constituye la "aparición" científica de la epidemiología' (Rothman, 1986; pag. 6)

Mac Mahon y Pugh (1975) exponen que *'en un sentido la epidemiología es casi tan antigua como la medicina misma, en otro sentido es una disciplina muy nueva'*. Así, ponen de manifiesto, que es en los últimos decenios en los que ha sido reconocida como *'una disciplina con nombre propio y con el cual se identifica a investigadores, grupos de investigadores y departamentos académicos'* (pag. 4). Por otra parte, Lilienfeld y Lilienfeld (1983) consideran

que *'el desarrollo de la epidemiología ha abarcado muchos siglos'*, remarcando al igual que la mayoría de autores citados anteriormente que no es hasta finales del XIX en que se *'constituyó en una disciplina separada, con filosofía, conceptos y métodos propios'* (pag. 19).

De todo lo dicho anteriormente se desprende que las raíces de la epidemiología son muy antiguas. Así, se puede considerar que ya Hipócrates (400 a JC) en su obra 'Sobre aires, aguas y lugares', sentó los pilares para su desarrollo, expresando la idea de que, en ocasiones, la enfermedad está relacionada con el medio ambiente. Posiblemente, la primera persona que utilizó el término epidemiología fue Quinto Angelerio en 1598 al publicar "Epidemiología" en la Imprenta Real de Madrid, la primera obra en el mundo con este título (citado en Ahlbom y Norell, 1987).

Pero no es hasta la revolución científica del siglo XVII en que se establece *'La base racional para la forma moderna del estudio epidemiológico'* (Lilienfeld y Lilienfeld, 1983, pag 23), siendo su objetivo la formulación de leyes sobre las epidemias.

Como consecuencia de lo anterior, se puede considerar a John Graunt, influido por la filosofía de Bacon (del que es importante recordar que desarrolló las bases de la lógica inductiva), el primero en introducir la metodología cuantitativa en epidemiología a través de la elaboración de tablas de mortalidad semanales y de los registros parroquiales de bautizos de Londres (1662) que constituyeron las primeras tablas de vida conocidas. La finalidad de estas tablas era el establecimiento de regularidades sobre la mortalidad y los nacimientos. A partir de ellas, obtuvo que tanto a nivel de nacimientos como de muertes era mayor el número de hombres que el de mujeres. Este trabajo se halla publicado en su obra "Natural and political observations mentionen in a following index and made upon the bills of mortality". Además, debe remarcarse también, el hecho de que proporcionó información numérica acerca del impacto de la peste en la población de Londres. Por todo lo comentado, además de la realización de otros estudios no mencionados aquí, es considerado *'como el fundador de la ciencia de la bioestadística y un precursor de la epidemiología'* (Mac Mahon y Pugh, 1975, pag. 6).

Desde un punto de vista experimental, y con posterioridad al trabajo de John Graunt, especial mención merecen los trabajos de James Lind (1754) y de Daniel Bernoulli (1760), ambos pioneros en su género dentro de los estudios epidemiológicos. James Lind (1754) estableció el tratamiento del escorbuto a partir de fruta fresca, en especial cítricos, gracias a la observación de 12 pasajeros del buque 'Salisbury' afectados de escorbuto, a los que impuso pequeñas variaciones de sus dietas, observando que desaparecía prácticamente la sintomatología de los dos pacientes en los que en su dieta se habían incluido los cítricos. Por su parte, Daniel

Bernoulli (1760) descubrió que la vacunación protegía contra la viruela y confería inmunidad de por vida. A estos estudios se sucedieron otros como los experimentos de Edward Jenner (1749-1823) que en abril de 1796 inoculó póstulas de una vaca enferma a un niño, mostrándose éste, inmune a la varicela a los dos meses; o el estudio de R. Finlay en el que demostró que la fiebre amarilla se transmitía por un tipo de mosquito. Cabe destacar también otros trabajos posteriores, como el de Fletcher (1905) o el de Goldberger (1915); éste último indujo la pelagra a través de la utilización de una dieta deficitaria, en concreto la deficiencia del ácido nicotínico (parte del complejo de la vitamina B). Fletcher evaluó el efecto protector del arroz curado (arroz en su cáscara sometido ligeramente a ebullición) en el tratamiento del beriberi en un estudio realizado en un Asilo para Lunáticos en Kuala Lumpur, estas personas estaban alojadas en dos edificios exactamente iguales, siendo asignados al azar a uno de los dos pabellones, a los individuos de un pabellón se les suministró una dieta con arroz curado mientras que a los individuos del otro pabellón no y a los seis meses se les cambió de pabellón pero se mantuvo la misma dieta.

Además, cabe destacar, la gran influencia que tuvo la revolución Francesa de finales del XIX en la epidemiología, como ya se ha comentado con anterioridad, ya que promovió el interés por la prevención de los trastornos y favoreció el acceso a cargos dirigentes, en el campo de la medicina, a personas de clase baja. De entre ellas sobresale Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872), uno de los primeros epidemiólogos modernos (Lilienfeld y Lilienfeld, 1983) que introdujo el método numérico en la investigación de la epidemiología clínica (Feinstein, 1985); destacando de entre sus trabajos de observación el que le llevó a la conclusión de que la sangría no era eficaz en el tratamiento de las enfermedades. De entre sus discípulos cabe mencionar a William August Guy y William Farr, personas destacadas en el desarrollo de la epidemiología en la Inglaterra de mediados del XIX, y su influencia sobre William Budd o Skoda entre otros; pero el ámbito de influencia de Louis no se limita a Europa, también tuvo discípulos norteamericanos.

Así pues y como se acaba de mencionar, es de remarcar el trabajo de William Farr, miembro de la Sociedad Epidemiológica de Londres (SEL), la primera de estas características organizada en 1850, al *'que en 1839 se le asignó la responsabilidad de las estadísticas médicas en la Oficina del Registrador General de Inglaterra y Gales'* (Mac Mahon y Pugh, 1983, pag. 28), iniciado por John Graunt como ya se ha comentado. Se ocupó además de la mortalidad en las minas de Cornish y de otros ambientes de trabajo (prisiones,...), de la distribución del cólera, determinó el valor de una persona en términos de dinero,...

Por otro lado, Ignaz Smmelweis (1818-1865), estudiante de Skoda, demostró la etiología yatrogénica de la fiebre puerperal, ya que observó que la mortalidad materna por fiebre

puerperal era mayor en las salas atendidas por estudiantes de medicina que en las atendidas por estudiantes de partería, debido a que los estudiantes de medicina asistían a autopsias antes de los partos, por lo que se instituyó como rutina el que se lavaran las manos con soluciones hipoclorinadas antes de asistir a los partos, disminuyendo de esta manera la mortalidad materna a índices similares a los que se daban en los atendidos por estudiantes de partería. Este trabajo es considerado como una de las investigaciones epidemiológicas más elaboradas (Lilienfeld y Lilienfeld, 1983).

En el desarrollo histórico de la epidemiología se han de destacar también las figuras de John Snow y William Budd, ambos miembros de la SEL como William Farr, siendo el primer miembro fundador de la misma. John Snow demostró que la epidemia de cólera de Londres en 1848-1854 fue debida a la contaminación fecal del agua potable (1849). Llegó a esta conclusión a través de la comparación de la distribución del agua potable por las dos compañías existentes en Londres (la Lambeth y la Southwark-Vauxhall), ya que, en aquellas viviendas en las que el suministro de agua era proporcionado por la Lambeth (se abastecía de una zona menos contaminada del Támesis) la incidencia del cólera era menor. Este estudio se pudo llevar a cabo gracias a la disposición entrecruzada del alcantarillado de las dos compañías, lo que favoreció el control de diferentes factores de confusión (edad, nivel socioeconómico,...), realizándose, por tanto, lo que se conoce como un experimento natural. Por otro lado, William Budd llevó a cabo unos estudios sobre la fiebre tifoidea entre 1857 y 1873, incorporando un enfoque peculiar al estudio epidemiológico de una enfermedad, descubriendo que se transmitía por contacto personal.

Pero, a pesar de todas estas investigaciones realizadas y muchas otras no citadas aquí, no será hasta 1931 en que Stallybrass *'sistematiza el conocimiento y metodología de esta ciencia'* (Ahlbom y Norell, 1987, pag IX).

A partir de esta fecha el incremento de personas interesadas por la epidemiología, así como por los estudios realizados en este campo es sustancial. Así pues, Rothman (1986) destaca el incremento de estudios epidemiológicos producido sólo en EE.UU. después de la 2ª Guerra Mundial, entre los que cabe destacar:

- La intervención sobre la fluoración del agua, como medida de prevención primaria de la caries dental realizado por Ast et al en 1965.
- El estudio iniciado por Framingham en 1949 sobre los posibles factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

- El ensayo de campo de la vacuna Salk con cerca de un millón de niños en edad escolar como sujetos llevado a cabo por Francis et al en 1959 y que evidenció las bases prácticas para la prevención de la poliomielitis paralítica.
- Los primeros estudios epidemiológicos relacionando el hábito de fumar con la salud, dando lugar al Informe "Smoking and Health" presentado por el "Surgeon General" en 1964.

Ahora bien, esta breve introducción histórica, es una visión particular de la misma. Así pues, otros autores la sintetizan aún más; como por ejemplo, cabe mencionar a Ahlbom y Norell (1987) que resumen la historia de la epidemiología en cuatro etapas básicas, que serían las siguientes (pag 1-2):

- En un inicio la epidemiología se interesa por las enfermedades infecciosas, ya que su frecuencia varía de forma muy clara. Formulando teorías acerca de la transmisibilidad e inmunidad, así como de la toma de medidas preventivas.
- A principios de siglo se centró en la observación de la distribución diferencial de enfermedades carenciales, principalmente debidas a carencias vitamínicas, atribuyéndose a una dieta deficitaria.
- Estudios sobre las enfermedades neoplásicas. Estableciendo asociaciones entre el consumo de cigarrillos y el cáncer de pulmón o entre la exposición a radiaciones ionizantes y determinadas formas de cáncer.
- Actualmente, el interés se centra en el estudio de los posibles factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

A partir de esta breve introducción, el lector habrá podido apreciar como la epidemiología se va entretejiendo a través de la sistematización de los datos existentes sobre los trastornos y su tratamiento desde un punto de vista global, dando importancia a las personas como componentes de un grupo y no como individuos independientes. Esta sistematización se debe en gran medida al uso de las técnicas estadísticas en el campo de la epidemiología, tal y como pone de manifiesto Rothman (1986), el cual señala que:

'gran parte del desarrollo teórico de la moderna epidemiología fue aportado por estadísticos ... pero ... la influencia del pensamiento estadístico en esta ciencia, sin embargo, no ha sido en su totalidad positiva' (Rothman, 1986, pag 6-7).

Así, el citado autor pone en tela de juicio el uso abusivo de la comprobación de hipótesis y el análisis multivariado como influencia negativa de la estadística en las investigaciones epidemiológicas, y da una mayor importancia al estudio de la distribución de la enfermedad a través del tiempo y del espacio, así como del uso de las medidas del efecto, que evidencian la existencia de relación entre el factor de exposición y el trastorno, sin necesidad de asociar a las mismas un determinado nivel de significación, aunque eso sí, acompañadas siempre de su correspondiente intervalo de confianza (en el que se recurre a un α determinado y a la utilización de la distribución normal para poder realizar su cálculo, lo cual implica el uso de la estadística clásica).

Como ya se ha comentado, a partir de la Segunda Guerra Mundial, la epidemiología sufre un gran auge en todo el mundo. Son numerosos los estudios publicados en el campo de la salud con un enfoque epidemiológico; así como la aparición de publicaciones regulares en esta temática (tanto a nivel aplicado como técnico), entre las que cabe destacar:

- American Journal of Epidemiology.
- International Journal of Epidemiology.
- Epidemiologic Reviews.
- Epidemiology.
- Journal of Epidemiology.
- Annals of Epidemiology.
- Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.
- Journal of Epidemiology and Community Health.
- World Health Statistics Quaterly: Epidemiological and Statistical Methods for Rapid Health Assesment.
- Epidemiology and Infection ...

Ello ha llevado también a un incremento de investigaciones epidemiológicas en el campo de la salud en general (destacan, sobre todo, estudios sobre el HIV, entre los que se encuentran los de Kiefer, R., 1992; Werth, J.L., 1993 y Batchelor, W.F., 1988), así como en el campo de la salud mental, desde un punto de vista psiquiátrico, siendo la depresión mayor, la esquizofrenia, el alcoholismo y las demencias (mayoritariamente la demencia tipo Alzheimer) las temáticas más trabajadas. En estas investigaciones se lleva a cabo básicamente una

descripción de la ocurrencia de la patología (ver Cooper, B., 1987; González, J.L., Rodríguez, F. y Sierra, A., 1993; Breitner, J.C.S., Murphy, E.A. y Woodburg, M.A., 1991; Linds, J., Fernández-Ballart, J., y Martí-Henneberg, 1992; Helzer, J.E., 1987; Henderson, J.G., y Pollard, C.A., 1992; entre otros).

Como se ha mencionado al principio del presente capítulo nuestra intención era enmarcar la epidemiología en el ámbito de la salud, objetivo que consideramos realizado, pero más en concreto en el campo de la salud mental y principalmente en la psicología.

Son diversas las aportaciones que señalan el vínculo entre la psiquiatría epidemiológica (estudio de los trastornos mentales en la población) y la sociología (estudio de los grupos humanos). Entre estas aportaciones cabe destacar las de Eaton, W.W. (1994); Anthony, Eaton y Henderson (1995a) y Anthony, Eaton y Henderson (1995b). Ese vínculo se justifica en base al interés común de ambas disciplinas por el estudio de las causas sociales en la enfermedad mental. Ahora bien, el desarrollo de la epidemiología psiquiátrica no se encuentra, en estos momentos, tan avanzado como el que se ha producido en otras áreas de la salud, debido en primer lugar y en gran medida a la evidencia de que el diagnóstico o detección de casos no es tan fácil como en otras ramas de la medicina (como consecuencia de la baja sensibilidad y especificidad de los instrumentos de medida, así como de la dificultad en la definición de los criterios diagnósticos de las diversas patologías) y en segundo lugar al hecho de que no se debería estudiar los trastornos mentales como un fenómeno único, sino que se tiene que desglosar cada uno de ellos, como se realiza en los otros campos de la salud (Anthony, Eaton y Henderson, 1995a).

Este desfase en el desarrollo de la epidemiología psiquiátrica y la de otras ramas de la medicina fue puesto de manifiesto ya en el 78 por Leung, el cual establecía que si bien la epidemiología podía contribuir en el estudio de la etiología de los trastornos psiquiátricos, no podía resolver el problema de la causalidad, ya que los estudios son básicamente observacionales y las variables independientes no se pueden definir rigurosamente.

Por otra parte, Cooper, B. (1990) realiza una síntesis sobre la epidemiología psiquiátrica de los últimos 25 años, en la que destaca el hecho de que se ha producido un aumento en la investigación epidemiológica sobre el estudio de la prevalencia de los trastornos, con un incremento de los estudios de caso-control y de cohortes, así como, del uso de análisis multivariantes. Sin embargo, este avance en la metodología no se ha producido al mismo ritmo en la investigación aplicada, debido, según Cooper, a una falta de fiabilidad en el diagnóstico, una creciente preocupación por los modelos biológicos dejando de lado el medio ambiente del

sujeto en la causalidad del trastorno y la existencia de leyes que protegen la confidencialidad de los datos. Así, promulga una mayor cooperación entre la epidemiología psiquiátrica, la medicina preventiva y la psicología preventiva, conseguir un mayor equilibrio entre el abordaje individual y el global en la prevención y una mayor consideración de la salud mental por parte de la OMS y de los planes nacionales de los países que los posean.

Otros autores, intentan establecer también, los lazos existentes entre la epidemiología psiquiátrica y la psicológica; como Anthony, Eaton y Henderson (1995a) antes mencionados y Dohrenwend (1994). Este último, divide los estudios epidemiológicos realizados durante el presente siglo en tres generaciones (Dohrenwend y Dohrenwend, 1982 y Dohrenwend, 1998):

- Antes de la Segunda Guerra Mundial.
- Desde la Segunda Guerra Mundial hasta 1980 aproximadamente.
- A partir de 1980.

destacando el hecho de que la psicología debe jugar un papel importante en este tipo de estudios, siendo el psicólogo de la personalidad, el que aporte sus conocimientos sobre las diferencias individuales (género y estatus socioeconómico) en la incidencia de los trastornos psiquiátricos¹. Por otra parte, los psicólogos expertos en la teoría psicométrica pueden ayudar en el diagnóstico de los casos; por lo que, promulga la necesidad de que éstos colaboren en la psiquiatría epidemiológica. En una réplica a este artículo Robins (1994) establece que el mayor problema de la epidemiología es la determinación de las diferencias entre los no casos y los casos actuales o pasados, como ya pone de manifiesto Dohrenwend, campo en el que se requiere la ayuda de los psicólogos. Jablensky (1994) además de señalar que la psiquiatría está en una etapa precientífica, amplía el ámbito de cooperación de la psicología y la epidemiología psiquiátrica a:

- Estudios 'trans-culturales' de la incidencia, prevalencia y curso de los trastornos psiquiátricos.
- Estudios sobre la interacción entre la genética y el ambiente.
- Validación epidemiológica del diagnóstico y los sistemas de clasificación.

¹ Este punto se debería entender como la aportación no sólo de la Psicología de la Personalidad sino también de la Psicología Diferencial y por tanto de los profesionales e investigadores que trabajan en este campo.

- Estudio del impacto de varios tratamientos, sistemas de servicios y aproximaciones terapéuticas a la epidemiología de los trastornos mentales, especialmente en las causas y contención de la cronicidad del trastorno.

Además destaca el hecho de que la difícil relación entre las ciencias del comportamiento y la psiquiatría puede mantenerse durante largo tiempo hasta que los profesionales reconozcan la multidimensionalidad de la salud y enfermedad humana.

Ingham ya en 1988 destaca la importancia de la estrecha colaboración entre los psicólogos clínicos y los epidemiólogos, con el fin de profundizar en el conocimiento de los diferentes trastornos, ya que como destaca, es el conocimiento que los psicólogos tienen sobre los casos lo que facilita una mayor corrección en el diagnóstico, es más, considera que el diagnóstico se ha de basar en modelos continuos y no en categorías diagnósticas discontinuas. Por otra parte señala que el futuro de la epidemiología psiquiátrica está en las investigaciones longitudinales y no en las transversales ya que ello facilita poder observar suficientes nuevos casos del trastorno, además ello retroalimenta a su vez la adecuación del diagnóstico realizado.

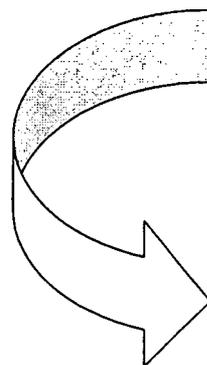
Otros investigadores se centran exclusivamente en la epidemiología aplicada a la psicología. Así, Palinkas y Hoiberg (1982) consideran que la transición entre la estadística utilizada en psicología hacia la bioestadística y la epidemiología requiere una pequeña reestructuración para poder entenderla y utilizarla. Por otra parte, Miller y Swartz (1992) consideran que es la psicología la que ha de jugar un papel importante en la transformación de la epidemiología, enfatizando la necesidad de una teoría, suprimiendo los límites interdisciplinarios inapropiados, utilizando una metodología cualitativa, evitando un acercamiento técnico y contribuyendo a valorar los diseños y la naturaleza de la epidemiología.

Por otra parte, cabe destacar la existencia de diferentes estudios aplicados en el campo exclusivamente psicológico, como el de Carr (1993) sobre la prevalencia en Irlanda de problemas psicológicos en la infancia, el de Finney et al (1993) que estudia la prevalencia de las heridas en los niños, considerándolas una de las principales amenazas para su bienestar, el de Motti et al (1993) sobre el estudio en una muestra de 466 niños de sus problemas emocionales y conductuales así como sus aptitudes, o el de Lambert et al (1994) que estudian, también, la existencia de problemas de conducta en niños jamaicanos y americanos, comparando los informes de los niños con los proporcionados por los padres.

Como se puede apreciar de todo lo comentado hasta el momento, la epidemiología psicológica es una disciplina que está iniciándose, y que aunque como señala Jablensky (1994),

debe reconocerse la multidimensionalidad de la salud y la enfermedad humana, no por ello se tiene que confundir el campo de estudio de las diferentes disciplinas implicadas, principalmente entre la psiquiatría y la psicología. y sustituir una por otra, como ya puntualizaban Anthony, Eaton y Henderson (1995a), sino, que más bien se debe ir hacia una cooperación entre ellas. Para poder realizar ésto, previamente se considera necesario adecuar las técnicas y estudios epidemiológicos en el marco de la psicología como muy bien señalan Palinkas y Hoiberg (1982); éste es el objetivo que se plantea al iniciar el presente trabajo con el estudio de la problemática de las recaídas o recidivas, aspecto muy frecuente en la patología psicológica.

Capítulo 2



CAPÍTULO 2.- TÉCNICAS EPIDEMIOLÓGICAS PARA EL ANÁLISIS DE LAS RECAÍDAS.

2.1.- IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE LAS RECAÍDAS DESDE UN PUNTO DE VISTA EPIDEMIOLÓGICO.

En el capítulo anterior se ha puesto de manifiesto la necesidad de adecuar las técnicas y estudios epidemiológicos al marco de la psicología. Como ya ha quedado patente, la epidemiología dispone de instrumentos suficientes para el estudio de la aparición de un trastorno, así como, de su asociación con diferentes factores de riesgo y otros factores que puedan afectar a esta relación. Sin embargo, existe un vacío en el estudio de los trastornos recurrentes, temática que nos ocupará las siguientes líneas.

En psicología, el estudio de las recaídas es una cuestión a tener en cuenta ya que la mayoría de los trastornos psicológicos, y con ello no nos estamos refiriendo sólo a patología clínica, no implican la muerte del individuo o existencia del trastorno hasta la muerte del mismo, sino que en muchas ocasiones se produce una recuperación del sujeto con la posibilidad de que éste pueda volver a sufrir un nuevo episodio del trastorno bajo estudio; como puede ser el caso de la depresión, esquizofrenia,... dentro de los trastornos mayores, cualquier tipo de adicciones (drogodependencias, ludopatías,...), accidentes laborales en el ámbito industrial,... Pero, no debemos pensar que esta característica es exclusiva de los trastornos típicamente psicológicos, ya que, incluso en medicina muchas enfermedades no implican un estado terminal del paciente. Entre ellas se pueden citar la existencia de cálculos renales, embolias, molestias en la espina lumbar,... en las que el sujeto puede sufrir más de un episodio del mismo trastorno.

De todo ésto se deriva la importancia del estudio de las recidivas, desde un punto de vista tecno-metodológico, cuya aplicación no se limitaría exclusivamente al campo de la psicología. Se pretende, pues, abordar la elaboración y estudio de un índice epidemiológico que tenga en cuenta la ocurrencia de las recaídas, derivando a partir del mismo las medidas de asociación y del efecto asociadas, así como las técnicas de análisis epidemiológicas adecuadas para el control de posibles variables de confusión.

Como se acaba de remarcar, este desarrollo es válido para cualquier trastorno en el que se den diferentes episodios en un mismo sujeto, aunque en el presente trabajo se realizará una aplicación en el marco de la fenomenología psicológica, en concreto, la accidentalidad laboral.

Previo a éste desarrollo, se considera conveniente realizar una revisión de los trabajos elaborados sobre esta cuestión. Como ya se ha puesto de manifiesto anteriormente, este tema no ha sido ampliamente tratado, aunque diversos autores hayan hecho alguna mención al respecto, a pesar de que los puntos de vista entre ellos sean diferentes. Así, hay autores que se decantan por el estudio del primer episodio por distintas razones. Mac Mahon y Pugh (1975) consideran que en epidemiología lo que interesa son los individuos, no los episodios, aunque en ocasiones en el numerador de la incidencia haya episodios. Rothman (1986) pone de manifiesto que *'la primera ocurrencia suele ser de mayor interés para el estudio que otras ocurrencias subsiguientes en ese mismo individuo'* (pag. 31), por lo que el periodo de observación acaba con el inicio del trastorno para cada individuo. Otros, puntualizan que en ocasiones para el cálculo del numerador de la incidencia se puede considerar como caso el número de episodios en lugar de tener en cuenta el número de personas con el trastorno (Norell, 1995; Villalbí Hereter, 1995); aunque seguidamente, Norell (1995) ponga de manifiesto que los estudios realizados se suelen limitar al primer episodio del trastorno. Kleinbaum, Kupper y Morgenstern (1982) o Morgenstern, Kleinbaum y Kupper (1980) proponen la posibilidad de estudiar la incidencia de un trastorno entre sujetos que tienen múltiples episodios, ya sea estudiando los episodios por separado o bien estudiando el total de las ocurrencias, ya que para el último caso se puede *'considerar el riesgo de desarrollar el trastorno dos veces o más en un periodo determinado, aunque usualmente se refiere a la primera ocurrencia del mismo'*. Tager (1998) remarca el hecho de la posibilidad de estudiar múltiples ocurrencias del trastorno bajo estudio en los estudios de cohortes. Todo esto pone de manifiesto la inquietud existente por la adaptación o elaboración de estrategias, tanto metodológicas como de análisis, que permitan el estudio de trastornos que implican más de una única ocurrencia en la historia del sujeto.

Entre las investigaciones empíricas existentes sobre el estudio de las recaídas, algunas se limitan a dar tantos por ciento de las mismas, como es el caso de Regier, D.A. et al (1993) para conductas adictivas, esquizofrenias y trastornos afectivos; Lewinsohn, P.M. et al (1993) en el estudio de trastornos de conducta y de abuso de sustancias; el estudio de Tohen et al (1994), que tras un seguimiento de 10 años (momento en que ocurre la muerte del último sujeto del estudio) de 14 personas que después de los 65 años habían tenido el primer episodio de trastorno maniaco, determinan cual es el tanto por ciento de recaídas; o el trabajo de Hinrichsen et al (1993) cuyo objetivo era examinar si factores demográficos, clínicos y familiares estaban asociados con la recuperación y las recaídas del trastorno de depresión mayor en un grupo de personas de 60 años o mayores seguidos durante un año (n=127). En este último caso, además de dar el tanto por ciento de las recaídas, establecieron comparaciones entre las personas que habían recaído y los que no en cuanto a características demográficas y clínicas a partir de la

prueba estadística χ^2 , no obteniendo diferencias significativas entre los dos grupos. O el trabajo de Strober, Freeman y Morrell (1997), que estudian un grupo de 95 pacientes que sufrían anorexia nerviosa durante un periodo de seguimiento de 10 años, y proporcionan el tanto por ciento de sujetos que recaen, bien porque han sufrido una pérdida de peso por debajo del 85% de promedio antes de que cumplan los criterios de recuperación o bien el caso de recaer una vez se ha producido una recuperación parcial o total; en el primer caso un 29.5% de los pacientes recaen, además, modelizan este proceso a partir de una curva de supervivencia obtenida por el método de Kaplan-Meier, obteniendo que el tiempo medio de supervivencia para el total de la muestra era de 129.3 meses y que el mayor riesgo de recaer estaba concentrado en los 12 primeros meses; con respecto al segundo caso, el tanto por ciento de sujetos que recaían una vez se había producido una recuperación parcial o total de los síntomas era de 9.8% en los trece primeros meses después de su recuperación, siendo el tiempo promedio de supervivencia de 137.9 meses para el total de sujetos estudiados.

Tager (1998) propone el uso de modelos de Markov en los diseños de cohortes para el estudio de la historia natural de salud que oscila entre estados, es decir trastornos que implican una recuperación y una posterior recaída, ya que estos modelos permiten determinar la probabilidad de transición de discapacidad a no discapacidad y viceversa. Estos modelos han sido aplicados por diversos autores en el estudio de trastornos con diferentes episodios, entre ellos cabe mencionar los trabajos de Beckett et al (1996) y Hilton et al (1997). Beckett et al (1996), estudian el patrón de cambio entre salud y no salud en personas mayores (65 años o más), para ello plantean dos modelos de Markov, uno que modelize la transición de salud a no salud y otro que modelize la transición de no salud a salud, controlando por edad y sexo, la conclusión a la que llegan los autores es que la probabilidad de pasar de un estado de salud a no salud incrementa con la edad, en tanto que la probabilidad de pasar de un estado de no salud a salud decrece con la edad; por otra parte estudian el declive gradual a través del tiempo a partir de modelos de efectos aleatorios, aunque llegan a la conclusión de que para examinar la naturaleza bidireccional del cambio los modelos de Markov son más útiles que los modelos de efectos aleatorios. Hilton et al (1997) utilizan modelos de transición en el estudio de diferentes episodios de lesiones orales en 154 personas infectadas del VIH, residentes de la bahía de San Francisco, encontrando que una historia previa de lesiones orales implica un mayor riesgo de desarrollar un nuevo episodio.

Otros autores intentan establecer la asociación entre factores de riesgo y las recaídas en determinados trastornos, como es el caso de Fischl, Pitchenik y Gardner (1981), Centor, Yarbrough y Wood (1984), Brown, S.A. et al (1990) y Simkim, L.R. et al (1994). Así Fischl, Pitchenik y Gardner (1981) destacan la importancia de determinar factores que pueden provocar

que una persona sufra una recaída en pacientes con asma ingresados en una sala de emergencias, definiendo la recaída como la necesidad de recibir cuidados en situación de emergencia por un ataque de asma después de ser dados de alta, así pues proponen un indicador multifactorial que diferencia claramente entre las personas que han sufrido una recaída y aquellas que no (en una escala de 0 a 7 establecen el punto de corte en 4, y determinan que aquellas personas que puntúan un cuatro o por encima de éste sufrirán una recaída), pero Centor, Yarbrough y Wood (1984) que utilizan el mismo indicador propuesto por Fischl et al (1981) no encuentran diferencias entre el grupo de personas que recaen y los que no recaen en su muestra. Brown, S.A. et al (1990) estudian el efecto de las experiencias estresantes en las recaídas en varones alcohólicos a través de un seguimiento, encontrando que el estrés severo no es el único precursor de las recaídas. Por otra parte, Simkin, L.R. et al (1994) estudian las recaídas en la práctica de ejercicio físico en una muestra de mujeres sanas, por tanto, definen la recaída como el retorno a una conducta sedentaria; y llegan a la conclusión de que la adquisición y uso de habilidades de copia en respuesta a situaciones que pueden llevar a recaídas es un predictor importante de actividad de ejercicio regular.

Existen, también, trabajos que estudian el fenómeno de las recaídas a partir de análisis multivariantes (análisis discriminante, análisis de supervivencia a partir del modelo de regresión de Cox, modelos de fragilidad y regresión logística). Como es el caso de Burton et al (1991) que estudian los problemas en la espina lumbar, y recogen la historia previa de episodios así como la frecuencia (único episodio, episodios ocasionales y frecuentes o persistentes molestias), e incluyen estas dos variables, entre otras, como variables discriminantes, con la finalidad de poder diferenciar entre distintos grupos de trastornos en la espina lumbar. O el de Tohen et al (1992) que estiman el riesgo de recaída en 54 pacientes con trastorno bipolar (15 no habían tenido episodios previos) durante 4 años de seguimiento a partir de las curvas de supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox, llegando a la conclusión de que el humor psicótico incongruente puede ser considerado un factor de riesgo para las recaídas en trastornos bipolares, en especial durante el primer año después de la recuperación de un episodio de manía. Verheul et al (1998) a partir del análisis de supervivencia y de la regresión logística llegan a la conclusión de que en su muestra de 187 pacientes alcohólicos aquellos con comorbilidad en el eje II tienen una mayor probabilidad de recaer a los tres meses de seguimiento que aquellos que no tienen comorbilidad en el eje II, de todas formas este efecto se da entre pacientes externos pero no entre pacientes residentes. Fava et al (1998) en un estudio de seguimiento de dos años de un grupo de pacientes depresivos recurrentes (n = 40) llegan a la conclusión a partir de la utilización del análisis de supervivencia que aquellos pacientes sometidos a un tratamiento cognitivo-conductual tienen una razón de recaída substancialmente inferior (25%) a los asignados al tratamiento clínico clásico (80%). Robinson et al (1999) en el estudio de las

recaídas después de un primer episodio de esquizofrenia o desorden esquizoafectivo ($n = 104$) a partir del análisis de supervivencia utilizando el modelo de regresión de Cox llegan a la conclusión de que la probabilidad de recaer es muy elevada tras un primer episodio del trastorno y que el riesgo de recaer disminuye si se mantiene el tratamiento con fármacos antipsicóticos. Vedel et al (1999) utilizan los modelos de fragilidad o debilidad (modelo de regresión de Cox ampliado) en el estudio de 20350 pacientes admitidos en el hospital desde 1971 hasta 1993 en Dinamarca con diagnóstico de trastornos afectivos, utilizan este modelo con el fin de ajustar por la fragilidad del sujeto hacia una recaída en el estudio de trastornos afectivos; la conclusión a la que llegan los autores es que el riesgo de recaída parece incrementar con el número de episodios padecidos en trastornos bipolares, en tanto que para los trastornos unipolares este efecto sólo se da entre las mujeres. Otros autores estudian el fenómeno de las recaídas a partir de la regresión logística, y consideran como variable dependiente la recaída del sujeto; este es el caso de Coryell et al (1991) que evalúan dicho fenómeno en un grupo no clínico que previamente había tenido un episodio de depresión mayor, obteniendo como factores de riesgo un mayor número de síntomas en el peor episodio de depresión mayor padecido y presencia de depresión menor en el momento de la recogida de los datos; o el trabajo de Salive et al (1992) que obtienen como factores de riesgo en las recaídas de fumadores el ser joven, una historia de fumador excesivo y haber intentado dejar de fumar previamente.

Existen también, propuestas de índices de ocurrencia o de riesgo que tienen en cuenta la repetición del trastorno. Este es el caso de Ritvo et al (1989) y Sheldrick et al (1992). Así, Ritvo et al (1989) estudian el riesgo de repetición de trastornos autistas en una misma familia. Y proponen como índice del riesgo de repetición el siguiente:

$$\text{Riesgo repetición} = \frac{\text{N}^\circ \text{ hermanos con autismo después 1}^\text{er} \text{ caso}}{\text{Total hermanos después 1}^\text{er} \text{ caso}}$$

$$\text{Incidencia Múltiple} = \frac{\text{N}^\circ \text{ hermanos con autismo después 2}^\circ \text{ caso}}{\text{Total hermanos después 2}^\circ \text{ caso}}$$

Aunque estos dos índices no tienen en cuenta estrictamente el fenómeno de las recaídas de un trastorno en un mismo sujeto, recoge esta idea extrapolándola al hecho de la existencia de más de un hijo con autismo en una familia, por lo que en este caso la recaída se definiría como el nacimiento de más hijos con autismo después del primero con este trastorno en una unidad

familiar, y de hecho los índices propuestos, recogen la proporción de hijos autistas después del nacimiento del primer hijo autista, o bien a partir del segundo hijo autista.

Por otro lado, Sheldrick et al (1992) en el estudio sobre las demandas de atención en trastornos oftalmológicos, definen la recaída como el hecho de solicitar más de una vez atención médica y plantean el siguiente índice de ocurrencia:

$$\text{Velocidad Demanda} = \frac{N^{\circ} \text{ nuevos casos o repetidos}}{N^{\circ} \text{ personas en la poblacion o grupo de edad}}$$

En este caso, la recaída se observa como la ocurrencia de un mismo hecho en un único sujeto.

Incluso Park en su artículo de 1981 propone una ligera modificación de la proporción atribuible total con el fin de poder ser obtenida en el estudio de fenómenos recurrentes. Esta modificación consiste en la inclusión de la longitud promedio del tiempo transcurrido entre dos eventos sucesivos, diferenciando entre el grupo de expuestos y el grupo de no expuestos, ya que afirma que este indicador está influido por el periodo de incubación o periodo de inducción. Aunque bajo nuestro punto de vista consideramos que el período de inducción influye en igual medida si estamos estudiando la primera ocurrencia de un trastorno, y además la longitud del tiempo transcurrido entre dos eventos sucesivos puede ser muy diferente entre los distintos eventos a estudiar y por tanto no ser adecuada esta modificación.

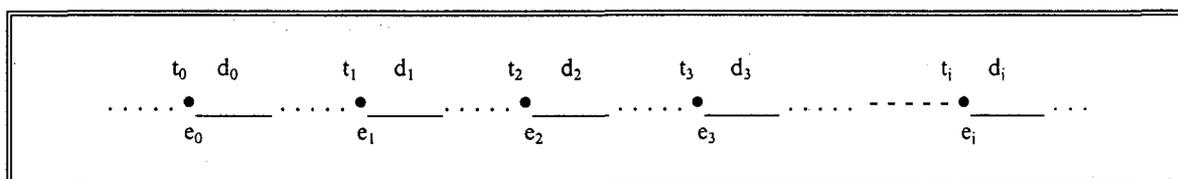
Todos estos estudios ponen de manifiesto la existencia de fenómenos que ocurren más de una vez en una misma persona, así como la necesidad de estudiar este fenómeno. Debemos, sin embargo, considerarlos como aproximaciones iniciales al fenómeno, quedándose algunos de ellos en meros tantos por ciento (Regier et al, 1993; Lewinsohn et al, 1993; Tohen et al, 1994; Hinrichsen et al, 1993, o Strober et al, 1997). Otros intentan establecer la asociación entre factores de riesgo y las recaídas de diferentes trastornos (Fischl et al, 1981, Centor et al, 1984, Brown et al, 1990 y Simkim et al, 1994). En tanto que otros dan importancia al estudio de la transición entre estados utilizando para su estudio los modelos de Markov (Tager, 1998, Beckett et al, 1996 y Hilton et al, 1997). Otros, abordan el problema a partir del análisis multivariable mediante aproximaciones muy clásicas (análisis discriminante en el caso de Burton et al, 1991; análisis de supervivencia en el caso de Tohen et al, 1992, Verheul et al, 1998, Fava et al, 1998 y Robinson et al, 1999; modelos de fragilidad en el caso de Vedel et al, 1999, o regresión

logística, en el caso de Coryell et al, 1991 y Salive et al 1992). Sólo en los trabajos de Ritvo et al (1989) y Sheldrick et al (1992) se proponen variaciones de la incidencia acumulada como índice de ocurrencia del trastorno en las que se tiene en cuenta las repeticiones del mismo.

Para finalizar este apartado, sólo cabe destacar la importancia, una vez más, del estudio desde un enfoque epidemiológico del fenómeno de las recaídas. Para ello, se va a proponer una modificación de las diferentes medidas de frecuencia o de ocurrencia del trastorno, con la finalidad de que recojan toda la historia del trastorno en el sujeto, así como, proponer alternativas en el caso de existencia de datos censurados, tanto por la izquierda como por la derecha, y a partir de los índices propuestos, desarrollar las medidas del efecto adecuadas y una reformulación de las técnicas de control de posibles variables de confusión; para posteriormente realizar un análisis empírico, vía simulación, de todos los índices propuestos.

2.2.- DERIVACIÓN DE UN ÍNDICE QUE TENGA EN CUENTA LAS RECAÍDAS.

En este apartado se desarrollará el planteamiento de un índice epidemiológico que tenga en cuenta la ocurrencia de las recaídas de un trastorno bajo estudio. Para la derivación del mismo empezaremos por el planteamiento de la situación más sencilla, que sería el caso de que únicamente tuviéramos un sujeto con múltiples episodios de dicho trastorno. A nivel esquemático se podría representar la historia del trastorno en un individuo a partir del modelo de Andersen-Gill (1982) expresado gráficamente en Moulton y Dibley (1997):



Donde: e_j es el episodio j del sujeto. (Valores desde $j=0$ hasta j).

t_j es el momento temporal en el que se inicia el episodio j .

d_j es la duración del episodio j .

A partir de este esquema se deriva que el estudio de la ocurrencia de un determinado trastorno se puede enfocar básicamente desde tres perspectivas, que son:

1. Estudio de la ocurrencia del primer episodio (e_0).
2. Estudio de la ocurrencia de las recaídas una vez se ha dado el primer episodio ($e_1 \rightarrow e_j$).
3. Estudio de la ocurrencia de todos los episodios del trastorno bajo estudio ($e_0 + [e_1 \rightarrow e_j]$)

El primer enfoque es el que se ha tratado clásicamente en epidemiología, mientras que el segundo y el tercero incorporarían el estudio de las recaídas, especialmente en el segundo caso, ya que en el tercer caso se tendría en cuenta la historia total del trastorno.

Como ya se ha comentado, y dado que el tema principal de este estudio es el desarrollo de un índice que tenga en cuenta la ocurrencia de las recaídas, en principio, el trabajo se va a desarrollar exclusivamente a partir del segundo enfoque ($e_1 \rightarrow e_j$).

Así pues, una vez enmarcado el objetivo principal del trabajo, procederemos al desarrollo del índice. Por tanto, como se puede observar en el esquema antes planteado, para cada episodio del trastorno se dispone de su duración y del tiempo de inicio asociado al mismo, por lo que a partir de estos parámetros es factible derivar un índice que nos indique la velocidad de propagación de las recaídas, que sustituya a la densidad de incidencia para el caso de un único episodio. Recordemos que la densidad de incidencia no es más que el número de nuevos casos dividido por el tiempo en riesgo de todos los sujetos bajo estudio, y que matemáticamente queda formulado de la siguiente manera:

$$DI = \frac{N^{\circ} \text{ de Nuevos Casos}}{\sum \text{Periodos de Tiempo en Riesgo (R)}} \quad IC \Rightarrow DI \pm z_{\alpha/2} \sqrt{DI/R}$$

así pues, a partir de una generalización de la expresión anterior la definición del tiempo en riesgo para el sujeto i en el episodio j sería:

$$tr_{ij} = [(t_i e_j - t_i e_{j-1}) - d_i e_{j-1}]$$

y por tanto, el tiempo en riesgo que tenga en cuenta todas las recaídas del sujeto i es el sumatorio del tiempo en riesgo de cada episodio, que queda expresado de la siguiente manera:

$$TR_i = \sum_{j=1}^{j+1} tr_{ij} = \sum_{j=1}^{j+1} [(t_i e_j - t_i e_{j-1}) - d_i e_{j-1}]$$

Extrapolando a todos los sujetos, se expresaría como el sumatorio del TR_i del total de sujetos, y que a continuación se formula:

$$\sum_{i=1}^n TR_i = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{j+1} tr_{ij} = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{j+1} [(t_i e_j - t_i e_{j-1}) - d_i e_{j-1}]$$

siendo éste el denominador de la densidad de incidencia para las recaídas que se producen en un trastorno en el total de sujetos que padecen dicho trastorno, mientras que el numerador representa el sumatorio de las recaídas de todos los sujetos, y por tanto la densidad de incidencia de las recaídas se expresaría como:

$$DI_R = \frac{\sum_{j=1}^j n_j}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{j+1} tr_{ij}} = \frac{\sum_{j=1}^j n_j}{\sum_{i=1}^n TR_i}$$

donde n_j es el número de personas que recaen en el episodio j .

y su intervalo de confianza quedaría formulado igual que en el caso de la densidad de incidencia:

$$IC \Rightarrow DI_R \pm t_{\left[\alpha, \left(\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1} \right)^{-1} \right]} \sqrt{DI_R / \sum_{i=1}^n TR_i}$$

Este intervalo de confianza se basa en la aproximación a la distribución normal de una distribución de Poisson (Ahlbom y Norell, 1987).

A partir de una serie de simulaciones preliminares se pudo comprobar que el índice no era lo suficientemente sensible, ya que no discriminaba entre el hecho de que hubiera muchas recaídas y el hecho de que la duración del trastorno fuera grande, ya que en ambos casos el índice aumentaba de valor. Por ello se propusieron diferentes variaciones del mismo, pero no se consiguió eliminar el problema, por lo que se consideró que el índice propuesto era el más parsimonioso para el estudio de las recaídas.

De hecho, debe remarcarse que este problema existe igualmente con la densidad de incidencia, ya que no se puede distinguir si ésta es elevada debido a la aparición de un gran número de nuevos casos o bien a que el tiempo en riesgo es muy corto, de ahí la importancia de determinar previamente el periodo de inducción y de latencia del trastorno bajo estudio en el caso que se relacione con un determinado factor de riesgo o bien especificar el periodo de observación del estudio en caso de que éste sea meramente descriptivo.

De todo lo anterior se desprende que la obtención de la DI_R únicamente, no es lo suficientemente informativa acerca de la velocidad de propagación de las recaídas, por lo que además de la especificación de la duración del periodo de observación (PO) del estudio, este índice se deberá acompañar por los siguientes con el fin de que sea más informativo:

- La proporción observada de recaídas (incidencia acumulada de las recaídas, IA_R).

$$IA_R = \frac{\sum_{j=1}^j n_j}{\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1}}$$

Donde: n_j es el número de personas que recaen en el episodio j .

n_{j-1} es el número total de personas en riesgo de sufrir el episodio (j).

$$IC \Rightarrow \hat{I}A_R \pm t_{\alpha, \left(\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1} \right) - 1} \sqrt{\frac{I A_R \left[1 - I A_R \right]}{\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1}}}$$

Siendo la condición de aplicación:

$$\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1} \cdot \hat{\pi}_i \geq 5 \quad \sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1} \cdot (1 - \hat{\pi}_i) \geq 5$$

$$\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1} \cdot \hat{\pi}_s \geq 5 \quad \sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1} \cdot (1 - \hat{\pi}_s) \geq 5$$

- La media de las recaídas.

$$\bar{j} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n j_i$$

$$IC \Rightarrow \bar{j} \pm t_{(\alpha, n-1)} \frac{S_j}{\sqrt{n}}$$

Donde: j_i es el número de recaídas padecidas por el sujeto i .

S_j es la desviación típica del número de recaídas por sujeto.

Para el cálculo del IC se asume que la variable sigue una distribución normal en la población, en el caso de que ello no fuera así, sería factible la realización de una transformación logarítmica de la misma con el fin de conseguir la simetrización de su distribución.

- La duración media de las recaídas.

$$\bar{d}_j = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^j d_i e_j}{\sum_{j=1}^j n_j}$$

$$IC \Rightarrow \bar{d}_j \pm t_{\left[\alpha, \left(\sum_{j=1}^j n_j\right)^{-1}\right]} \frac{S_{d_j}}{\sqrt{\sum_{j=1}^j n_j}}$$

Donde: d_{ij} es la duración de la recaída j en el sujeto i .

n_j es el número de sujetos que recaen en el episodio j .

S_{d_j} es la desviación tipo de la duración de las recaídas.

Para el cálculo del IC se asume que la variable sigue una distribución normal en la población, en el caso de que ello no fuera así, sería factible la realización de una transformación logarítmica de la misma con el fin de conseguir la simetrización de su distribución.

- El tiempo en riesgo promedio.

$$\overline{TR} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{j+1} tr_{ij}}{\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1}}$$

$$IC \Rightarrow \overline{TR} \pm t_{\left[\alpha, \left(\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1}\right)^{-1}\right]} \frac{S_{TR}}{\sqrt{\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1}}}$$

Donde: t_{ij} es el tiempo en riesgo del sujeto i en la recaída j .

n_{j-1} es el número total de personas en riesgo de sufrir el episodio (j).

S_{TR} es la desviación tipo del tiempo en riesgo de las recaídas.

Para el cálculo del IC se asume que la variable sigue una distribución normal en la población, en el caso de que ello no fuera así, sería factible la realización de una transformación logarítmica de la misma con el fin de conseguir la simetrización de su distribución.

- El número total de recaídas.

$$J = \sum_{j=1}^J n_j$$

Donde: n_j es el número de personas que recaen en el episodio j .

- El tiempo en riesgo.

$$TR = \sum_{i=1}^n TR_i$$

Donde TR_i es el tiempo en riesgo total del sujeto i .

Además de la obtención de estos índices para el conjunto de las recaídas sería conveniente también el estudio de cada uno de los episodios por separado, por tanto, en principio, tendríamos una tabla similar a la siguiente:

	DI _R	IA _R	\bar{j}	\bar{d}_j	\bar{TR}	TR	J	PO
Global	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Recaída 1 ^a	DI ₁	IA ₁	No	Si	Si	Si	Si	Si
Recaída 2 ^a	DI ₂	IA ₂	No	Si	Si	Si	Si	Si
...
Recaída j ^a	DI ₃	IA ₃	No	Si	Si	Si	Si	Si

en la que quedarían recogidos los diferentes índices planteados anteriormente para el estudio global de las recaídas y para el estudio de cada episodio por separado.

Por otra parte sería interesante poder determinar cual es la probabilidad de ocurrencia de una nueva recaída (e_j) si sabemos que el sujeto padece o ha padecido la recaída $j-1$ (estudio de la

dependencia serial de las diferentes recaídas). Ello sería posible a partir del planteamiento de la probabilidad condicionada de la ocurrencia de la recaída j si sabemos que se ha producido la recaída $j-1$ [$p(e_j/e_{j-1})$]. Ante esta problemática nos encontramos con dos modos diferentes de afrontarla, el primero bajo la perspectiva de considerar las recaídas como independientes entre sí y el segundo haría referencia al hecho de considerar que las recaídas son dependientes entre sí. Todo esto quedaría formulado de la siguiente manera:

* Bajo el supuesto de la independencia:

$$p(e_j / e_{j-1}) = p(e_j)$$

* Bajo el supuesto de la dependencia:

$$p(e_j / e_{j-1}) = \frac{p(e_j \cap e_{j-1})}{p(e_{j-1})}$$

Ahora bien, según el campo en el que se trabaje, no se podrá asumir el supuesto de la independencia de las diferentes recaídas por lo que se considera que lo más parsimonioso será realizar el cálculo de la probabilidad condicionada bajo el supuesto de la dependencia de las diferentes recaídas, y en el caso de que estas no fueran dependientes ya quedaría evidenciado en el cálculo de la probabilidad condicionada.

Además, se ha de tener en cuenta que en este proceso, no nos interesa estudiar únicamente la influencia de la recaída anterior en la última recaída sufrida, sino que, nos interesa tener en cuenta la influencia de todas las recaídas anteriores. Esta probabilidad condicionada quedaría formulada de la siguiente manera:

$$p(e_j / e_{j-1}, e_{j-2}, \dots, e_0)$$

que en realidad no es más que la incidencia acumulada del episodio j (casos nuevos en el episodio j [n_j] dividido por el número de personas en riesgo de padecer la recaída j [n_{j-1}]); por tanto, es igual, que si calculáramos esta probabilidad condicionada bajo el supuesto de la independencia de las diferentes recaídas. Para demostrar la veracidad de estas afirmaciones, consideremos la figura 2.1.

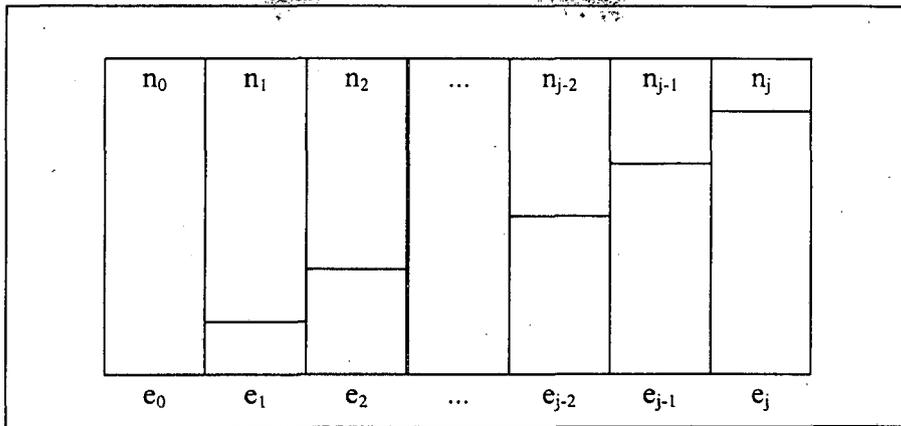


Figura 2.1.- Gráfico del número de sujetos que sufren diferentes recaídas durante un periodo de observación determinado.

En la figura 2.1 se nos muestra el estudio del número de recaídas sufridas, durante un periodo de observación determinado, en una población de individuos que al inicio del estudio padecían o habían padecido un primer episodio del trastorno bajo estudio (e_0). Como se puede observar en esta gráfica para que un sujeto sufra la primera recaída (e_1) previamente ha de haber sufrido un primer episodio del trastorno bajo estudio (e_0), para que sufra una segunda recaída (e_2) previamente ha de haber sufrido una primera recaída (e_1) y así sucesivamente hasta llegar a la recaída j (e_j). Por lo tanto, se puede observar que en realidad estamos estudiando una serie de estados unidireccionales (para que el sujeto esté en el estado j previamente ha tenido que estar en el estado $j-1$). Por lo tanto a partir de esta gráfica es fácil determinar la probabilidad condicionada de que el sujeto sufra la recaída j habiendo sufrido la recaída $j-1$.

$$p(e_j / e_{j-1}) = \frac{p(e_j \cap e_{j-1})}{p(e_{j-1})} = \frac{n_j}{n_{j-1}} = IA_j$$

Ya que la probabilidad de que el sujeto sufra la recaída $j-1$ es igual a:

$$p(e_{j-1}) = \frac{n_{j-1}}{n_{j-2}}$$

Donde: n_{j-1} es el número de personas que recaen en el episodio $j-1$.

n_{j-2} es el número total de personas en riesgo de sufrir la recaída $j-1$.

Y la probabilidad de que se de la recaída j y la recaída $j-1$ [$p(e_j \cap e_{j-1})$] es igual a:

$$p(e_j \cap e_{j-1}) = \frac{n_j}{n_{j-2}}$$

Donde: n_j es el número de personas que recaen en el episodio j .

n_{j-2} es el número total de personas en riesgo de sufrir la recaída $j-1$.

Con lo que queda demostrado que la probabilidad de que un sujeto sufra la recaída j habiendo sufrido la recaída $j-1$ es igual a la incidencia acumulada para la recaída j . Ahora, sólo queda demostrar que es exactamente igual si tenemos en cuenta la historia total del sujeto; idea que queda formulada en la siguiente expresión:

$$p(e_j / e_{j-1}, e_{j-2}, \dots, e_0) = \frac{p(e_j \cap e_{j-1} \cap e_{j-2} \cap \dots \cap e_0)}{p(e_{j-1} \cap e_{j-2} \cap \dots \cap e_0)} = \frac{n_j}{n_{j-1}} = IA_j$$

Ya que la probabilidad de que el sujeto sufra las recaídas $j-1, j-2, j-3, \dots$, y $j=0$ es igual a:

$$p(e_{j-1} \cap e_{j-2} \cap \dots \cap e_0) = \frac{n_{j-1}}{n_0}$$

Donde: n_{j-1} es el número de personas que recaen en el episodio $j-1$.

n_0 es el número total de personas en riesgo de sufrir la primera recaída.

Y la probabilidad de que se den las recaídas $j, j-1, \dots$, y $j=0$ es igual a:

$$p(e_j \cap e_{j-1} \cap e_{j-2} \cap \dots \cap e_0) = \frac{n_j}{n_0}$$

Donde: n_j es el número de personas que recaen en el episodio j .

n_0 es el número total de personas en riesgo de sufrir la primera recaída.

Por lo que queda demostrado algebraicamente que la incidencia acumulada del episodio j (IA_j) es en realidad una probabilidad condicionada que tiene en cuenta la historia total del trastorno, debido a que en realidad estamos estudiando un proceso que está compuesto por diferentes estados unidireccionales; lo cual, explica que el cálculo de la probabilidad condicionada sea igual se plantee a través de la independencia de las recaídas o bien a través de la dependencia de las mismas.

Así pues, y teniendo en cuenta la importancia de este índice, consideramos útil el planteamiento de un análisis gráfico a partir de la incidencia acumulada de cada episodio, con el fin de poder describir más claramente el fenómeno bajo estudio (las recaídas). En la figura 2.2 se muestra un ejemplo del mismo.

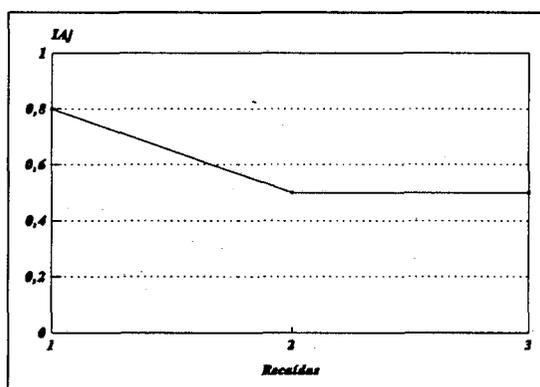


Figura 2.2.- Representación gráfica de la IA_j en un ejemplo con tres recaídas.

Como se puede observar en la figura 2.2 la IA_j nos indica la proporción de sujetos que sufren la recaída j sobre el total de personas en riesgo (personas que han sufrido la recaída $j-1$), que como ya ha quedado demostrado es una probabilidad condicionada. Así pues, la IA en la primera recaída es de 0.8, lo cual indica que el riesgo de padecer una primera recaída es alto, mientras que el riesgo de padecer una segunda o tercera recaída es inferior (0.5).

Si además añadimos a la representación gráfica la densidad de incidencia (DI_j) tendríamos de un análisis más pormenorizado de la ocurrencia de las recaídas ya que además nos informaría de la velocidad de propagación de cada una de las recaídas. Este análisis se muestra en la figura 2.3.

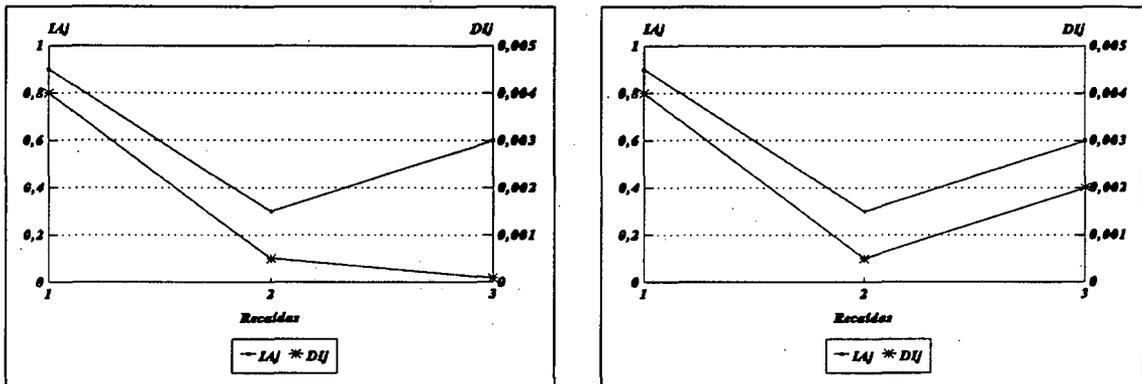


Figura 2.3.- Representación gráfica de la IA_j y de la DI_j en un ejemplo con tres recaídas.

Así pues, en ambas gráficas de la figura 2.3 las IA a través de las tres recaídas son iguales, indicándonos que el riesgo de sufrir una primera recaída es alto (0.9), bajando a 0.3 en la segunda recaída para volver a incrementar en la tercera recaída (0.6), lo cual nos estaría indicando que el riesgo de padecer una segunda recaída es bajo, ahora bien si se ha producido ésta el riesgo de padecer una tercera recaída es superior. Si a la interpretación de este índice se añade la de la densidad de incidencia se observa que en la gráfica de la izquierda la velocidad de propagación de la recaída es inferior a medida que aumenta el número de recaída (la DI_j decrece), mientras que en la gráfica de la derecha si bien la velocidad de propagación de la segunda recaída es inferior a la de la primera, una vez se ha producido ésta la velocidad de propagación de la tercera recaída es mayor, por tanto, podemos decir que a igualdad de IA a través de las distintas recaídas en la tercera el tiempo en riesgo es inferior en la gráfica de la derecha que en la de la izquierda.

Un análisis más pormenorizado de la densidad de incidencia podría implicar la construcción de diagramas de caja o 'Box Plot' (Tukey, 1977; Freixa, Salafranca, Guàrdia, Ferrer y Turbany, 1992; y Emerson y Strenio, 1983) para cada una de las densidades de incidencia (las de cada recaída y la global) que nos ayudaran a discriminar si un determinado valor de densidad de incidencia es debido al hecho de que aparecen muchos casos en ese episodio o bien a que el tiempo en riesgo es corto. Para ello se construirían los diagramas de caja a partir de los tiempos en riesgo de los casos en cada recaída, ya que nos informarían de la localización (mediana), amplitud (dispersión), simetría, curtosis y existencia de anomalías en los datos (valores 'outliers' y extremos) de la variable estudiada (tiempo en riesgo). Una

disposición en paralelo de los diagramas de caja, tal y como proponen Emerson y Strenio (1983), para todas y cada una de las recaídas nos permitiría una comparación visual rápida y sencilla de la variable tiempo en riesgo, estableciendo la existencia de diferencias a través de las distintas recaídas, así como con el índice global (DI_R), en caso de que se produjeran, y por tanto sabríamos si los tiempos en riesgo son cortos o no para cada una de las recaídas, lo que nos ayudaría a explicar de una manera más exhaustiva cada una de las densidades de incidencia, individualmente y comparativamente de forma gráfica.

Emerson y Strenio (1983) proponen la realización de una transformación de potencia de la variable estudiada a partir del 'box plot', con el fin de conseguir igualar las amplitudes de las series de datos comparadas si estas fuesen inicialmente dispares. En el caso que nos ocupa, consideramos que este paso no es necesario, ya que, con este análisis gráfico únicamente pretendemos evidenciar la existencia de diferencias entre los tiempos en riesgo a través de las diferentes recaídas; además no pretendemos estudiar el tiempo en riesgo 'per se', sino que se plantea su estudio como un paso intermedio para una descripción pormenorizada de la densidad de incidencia.

Por otra parte se considera necesario remarcar el hecho de que para la realización de los 'box-plots' del tiempo en riesgo sería conveniente construirlos por separado para casos y no casos en cada una de las recaídas estudiadas con el fin de determinar si la distribución del tiempo en riesgo es diferente en ambos grupos. Aunque se considera que esta diferenciación puede ser más interesante en estudios de asociación ya que nos puede ayudar a evaluar la posible distribución diferencial del tiempo en riesgo entre los dos grupos de comparación, expuestos y no expuestos al factor de riesgo o de protección.

Todo lo planteado hasta el momento hace referencia al estudio del total de sujetos en la población bajo estudio que han sufrido un primer episodio del trastorno en cuestión, pero es igualmente aplicable al caso de que solamente dispongamos de datos de unos cuantos sujetos, siempre y cuando sean una muestra representativa de la población bajo estudio.

Por otra parte, en el caso de trabajar con datos censurados, si es por la derecha se procedería de la misma manera que se ha planteado anteriormente, ya que sino tendríamos que trabajar siempre con muestras retrospectivas en las que los sujetos estuvieran ya muertos, y por tanto dispusiéramos de la historia total de cada uno de los sujetos. Ahora bien, si los datos están censurados por la izquierda, se plantea un problema metodológico, el cual se puede abordar bajo dos posibilidades diferentes:

- Que el sujeto se incorpore al estudio en el momento de inicio del mismo sin tener en cuenta el episodio del trastorno bajo estudio en el que se halla.
- Que sólo se incorporen al estudio aquellos sujetos que han sufrido un primer episodio del trastorno bajo estudio una vez empezado éste o durante el transcurso del mismo.

En ambos casos puede introducirse un sesgo en el análisis de los datos ya que éstos no son completos, bien porque no disponemos de la información previa del sujeto y por tanto no podemos estudiar la posible relación existente entre las diferentes recaídas, o bien porque si deseamos del estudio aquellos sujetos de los cuales no conocemos su historia previa del trastorno este número sea lo suficientemente importante como para que sea relevante a la hora de estudiar la distribución del trastorno y su posible relación con diferentes factores de riesgo y de confusión a estudiar. Tanto en un caso como en otro los índices a calcular serían los propuestos anteriormente.

Además de todo lo planteado hasta el momento, sería también conveniente estudiar la serie temporal generada, por un lado con los períodos de tiempo en riesgo y, por otro, con los periodos de duración de los episodios, con el fin de poder estudiar la posible dependencia de los diferentes episodios estudiados. Ello, sería posible a partir de diversas técnicas convencionales (modelos ARIMA, suavizado, Regresión diacrónica [r_{d_j, t_j-1}], ...). Si no hubiera relación entre los diferentes episodios, una forma de abordar clásicamente el estudio de los mismos sería a partir del análisis de supervivencia multiepisodio.

En caso de que nos interesara tener en cuenta el efecto de una variable que creemos puede afectar a la descripción de la ocurrencia de las recaídas (variable de confusión), como por ejemplo la edad del sujeto o el efecto de la cohorte de nacimiento que tal y como señalan Jenicek y Cléroux (1987), Mac Mahon y Pugh (1975), Lilienfeld y Lilienfeld (1983) y Selvin (1991) entre otros, afectan en la descripción de la ocurrencia de diversos trastornos, podríamos plantear una tabla de doble entrada en la que por columnas dispondríamos de datos sobre los distintos niveles de la posible variable de confusión y por filas dispondríamos de datos sobre las recaídas, por tanto sería similar a la tabla siguiente:

Niveles del Factor de Confusión				
	Grupo 1	Grupo 2	...	Grupo k
Recaída 1	IA_{11}^1	IA_{12}	...	IA_{1k}
Recaída 2	IA_{21}	IA_{22}	...	IA_{2k}
...
Recaída j	IA_{j1}	IA_{j2}	...	IA_{jk}

Una vez confeccionada la tabla, para el análisis de la misma sería adecuado aplicar la técnica de análisis exploratorio del ajuste de medianas con la finalidad de controlar el efecto del posible factor de confusión en la descripción de la ocurrencia de las recaídas, ya que, esta técnica nos proporciona información sobre el efecto fila (recaída), el efecto columna (niveles del posible factor de confusión), y el efecto común (Tukey, 1977; Freixa, Salafranca, Guàrdia, Ferrer y Turbany, 1992; Emerson y Hoaglin, 1983; Hoaglin, Mosteller y Tukey, 1985).

Selvin (1991), propone la utilización de esta técnica en el análisis de datos epidemiológicos dispuestos en tablas de doble entrada. En concreto, considera su aplicación en el estudio del efecto de la cohorte de nacimiento (puesto de manifiesto por la existencia de un incremento del riesgo de padecer el trastorno asociado a un grupo de personas nacidas alrededor del mismo año) sobre la descripción de la mortalidad debida al trastorno bajo estudio. Para ello, propone la construcción de tablas de doble entrada en las que dispone por filas de los grupos de edad y por columnas de los años de defunción, de manera que el efecto de la cohorte de nacimiento correspondería a la interacción de estos dos factores (aunque en esta situación no se puede diferenciar entre el efecto de la interacción entre edad y año de defunción con el de la cohorte de nacimiento, Baltés, Cornelius y Nesselroade, 1979, Baltés, Reese y Nesselroade, 1981, Schaie, 1994); en caso de no existir efecto de la cohorte de nacimiento los datos se ajustarían a un modelo perfectamente aditivo que quedaría recogido a través del ajuste de medianas simple (efecto fila, efecto columna y efecto común). Este autor considera que la edad y la cohorte de nacimiento, son variables que pueden influir en la mortalidad de un determinado trastorno; no obstante, consideramos que no se debería restringir el estudio de la influencia de

¹ En lugar de trabajar con la IA de la conjunción de los niveles del factor de confusión con las recaídas se podría trabajar con la DI de la misma.

estas variables únicamente al estudio de la mortalidad debida a un trastorno determinado, sino que se deberían tener en cuenta también, al estudiar la morbilidad del trastorno en cuestión.

Westbrook y Rushworth (1993) aplican la técnica del ajuste de medianas tal y como propone Selvin (1991) en un conjunto de datos sobre mortalidad de úlcera péptica, en concreto úlcera duodenal y úlcera gástrica, correspondientes al periodo 1953-1989 en New South Wales (Australia). Posteriormente a la aplicación del ajuste de medianas, que evidencia la existencia de efecto de la cohorte de nacimiento, los autores construyen un modelo de regresión de Poisson, con el fin de significar los efectos de la cohorte observados a partir del ajuste de medianas, siendo las variables independientes la edad y la cohorte de nacimiento (esta última tratada como una variable dicotómica, siendo las dos modalidades de respuesta la de la cohorte en la que se observa un determinado efecto y el resto de las cohortes estudiadas). Los resultados obtenidos por los autores muestran un efecto de la cohorte de nacimiento de 1898-1913 en mujeres y de la cohorte de nacimiento 1893-1908 en hombres, incrementando el riesgo de mortalidad por úlcera duodenal en estas cohortes; en los hombres se observa también un efecto protector correspondiente a la cohorte de nacimiento 1913-1923, destacar no obstante, que los autores remarcan que la influencia de la cohorte de nacimiento en la mortalidad por úlcera duodenal es mayor en mujeres que en hombres. Con respecto a la mortalidad por úlcera gástrica observaron un efecto de la cohorte de nacimiento 1893-1903 (actúa como factor de riesgo) en mujeres, mientras que consideraron que la cohorte de nacimiento 1898-1918 en hombres tenía un efecto protector. Estos efectos de las cohortes de nacimiento obtenidos a partir del ajuste de medianas fueron significativos en los modelos de regresión de Poisson construidos por los autores del trabajo para cada una de las situaciones planteadas.

El ajuste de medianas, como ya se ha comentado, es una técnica de análisis de datos resistente que estudia la relación entre dos o más variables independientes cualitativas y una variable dependiente cuantitativa, siendo su principio básico la descomposición de los efectos de la variable dependiente en un modelo aditivo similar al del análisis de la varianza, y que a continuación se describe:

$$\text{Variable Dependiente} = \text{efecto común} + \text{efecto fila} + \text{efecto columna} + \text{residual}$$

pero ajustando este modelo a partir de la sustracción de las medianas por filas y por columnas a través de un proceso iterativo, generalmente 2 iteraciones son suficientes para eliminar el efecto de las filas y de las columnas sobre la variable estudiada (VD), de hecho el proceso finalizaría cuando las medianas de las filas y de las columnas fueran iguales a 0. En esta técnica, se hace un especial énfasis al análisis de los residuales, como es habitual en las técnicas de análisis

exploratorio de datos, con el fin de detectar la posible existencia de patrones entre ellos, y que no suelen ser visibles en los datos originales, lo cual informaría sobre la falta de aditividad de los datos estudiados, ya que el modelo propuesto anteriormente no sería capaz de explicar la variabilidad total de los mismos.

Si la tabla de los residuales del ajuste de medianas adopta un modelo en forma de silla (ver figura 2.4) nos informa de la existencia de no aditividad.

+	-	-
-	+	+
-	+	

-	+	-
+	-	+
-	+	

Figura 2.4.- Modelos en silla de la tabla de residuales obtenida a partir del análisis de medianas.

Aunque generalmente, el estudio de esta estructura es difícil. El modo más simple para la detección de la no aditividad se basa en la construcción del llamado gráfico de diagnóstico a partir de los residuales y de los valores comparativos (que serían los valores esperados para la casilla jk). En el cálculo de éstos últimos, están implicados el efecto columna, el efecto fila y el efecto común obtenidos a partir del ajuste de medianas, siendo éste el siguiente:

$$vc = a \cdot b / m$$

Donde: 'a' es el efecto columna.

'b' es el efecto fila.

'm' es el efecto común.

A partir de estos valores se construye el gráfico de diagnóstico, en el que en el eje de abscisas están definidos los valores de los valores comparativos y en el eje de ordenadas están definidos los valores de los residuales. En caso de existir relación entre éstos, concluiremos que el modelo es no aditivo y por tanto que los errores no son independientes, por lo que los residuales se pueden descomponer en una parte que es igual a la interacción entre las variables y otra parte que es azar. Si no existe relación entre los valores comparativos y los residuales concluiremos que el modelo es aditivo y por tanto que no existe interacción entre las variables bajo estudio.

Como resumen cabe destacar las principales ventajas del análisis de medianas, que se pueden esquematizar en las siguientes:

- No se han de asumir los rígidos supuestos necesarios para la aplicación de un método lineal. Siendo en general más flexible y por tanto aplicable a diversas situaciones.
- Es una técnica resistente que explora la estructura aditiva entre las variables implicadas en el análisis y busca la transformación más adecuada para conseguirla. Detectando el patrón de los datos a partir del estudio de los residuales.
- Puede analizarse con todo tipo de datos cuantitativos (puntuaciones directas, proporciones, medias, ...).
- Puede realizarse el análisis con datos incompletos (casillas vacías).

Pero uno de los inconvenientes del ajuste de medianas es que puede dar resultados diferentes según se empiece el análisis por filas o por columnas y también según el número de iteraciones que se realice.

Para una mayor información sobre la técnica exploratoria del ajuste de medianas puede consultarse Freixa, Salafranca, Guàrdia, Ferrer y Turbany (1992); Tukey (1977); Emerson y Hoaglin (1983) y Hoaglin, Mosteller y Tukey (1985) entre otros.

Así pues, una vez aplicado el ajuste de medianas a la tabla anterior obtendríamos una tabla de resultados similar a la siguiente:

	Niveles del Factor de Confusión				Mediana
	Grupo 1	Grupo 2	...	Grupo k	Filas
Recaída 1	r_{11}	r_{12}	...	r_{1k}	$Md_{1.}$
Recaída 2	r_{21}	r_{22}	...	r_{2k}	$Md_{2.}$
...
Recaída j	r_{j1}	r_{j2}	...	r_{jk}	$Md_{j.}$
Mediana Columnas	$Md_{.1}$	$Md_{.2}$...	$Md_{.k}$	Mediana Común= $Md_{..}$

Donde: r_{jk} es el residual para la fila j columna k una vez realizado el ajuste de medianas.

Md_j es la mediana de la fila j .

Md_k es la mediana de la columna k .

Md es la mediana común.

A partir de esta tabla se puede explicar el efecto de las recaídas (filas), el efecto de la posible variable de confusión (columnas) y la interacción entre ambas. En primer lugar se deberá estudiar la tabla de residuales. Básicamente se pueden dar dos situaciones, primera, que todos los residuales sean iguales a 0, y por tanto no exista ningún patrón entre ellos, o bien, segunda, que los residuales sean diferentes de 0. Así pues, si para todas las casillas los residuales son igual a 0 y a partir de la construcción del gráfico de diagnóstico podemos decir que el modelo es aditivo (no existe interacción entre las recaídas y el posible factor de confusión), estaríamos en disposición de estudiar el efecto de las filas y de las columnas a través de un gráfico en donde en el eje de abcisas se sitúen las recaídas o bien los niveles del posible factor de confusión y en el eje de ordenadas los valores obtenidos de las medianas de las filas o de las columnas respectivamente, como se muestra en la figura 2.5.

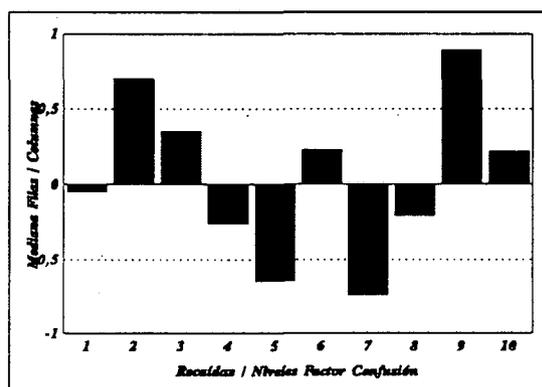


Figura 2.5.- Gráfico del efecto de filas o de columnas obtenido a partir de un ajuste de medianas.

Ahora bien, si en alguna/s de las casillas el residual es diferente de 0, entonces no podremos estudiar el efecto de las filas y de las columnas sino que tendremos que estudiar la distribución o patrón de los residuales. Ello se podrá realizar mediante el gráfico de diagnóstico o un gráfico que evalúe el desajuste de los residuales similar al de la figura 2.6.

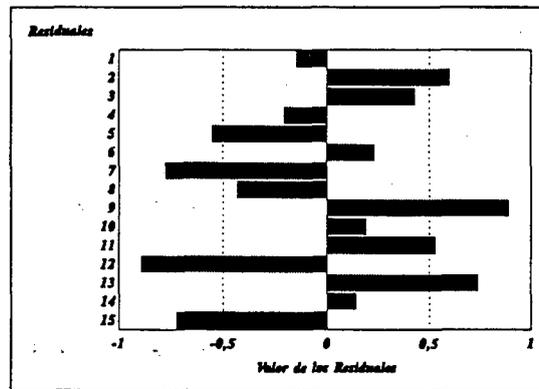


Figura 2.6.- Gráfico de residuales obtenidos del ajuste de medianas.

Si la distribución de los residuales fuera aleatoria, ello nos indicaría que es adecuado la aplicación de modelos aditivos para el estudio de la relación de estos dos factores, y por tanto, sería factible la aplicación de otras técnicas de análisis de datos que necesitan la asunción de este supuesto, como pueden ser la regresión logística y los modelos estructurales. Dejamos apuntada esta idea, que será recogida posteriormente para el estudio de la influencia de posibles factores de confusión y de modificación del efecto, así como de la posible influencia del orden de la recaída como posible confusor o modificador del efecto de la relación entre padecer una recaída del trastorno bajo estudio y un factor de exposición determinado.

En caso de existir un patrón en los residuales, intentaríamos eliminarlo añadiendo al modelo un término de interacción, por lo que la reformulación del modelo sería la siguiente:

$$y_{ij} = \mu + \alpha_j + \beta_k + k\alpha_j\beta_k + \varepsilon_{jk}$$

Donde: μ es el efecto común.

α_j es el efecto de las filas.

β_k es el efecto de las columnas.

$k\alpha_j\beta_k$ es el efecto de la interacción.

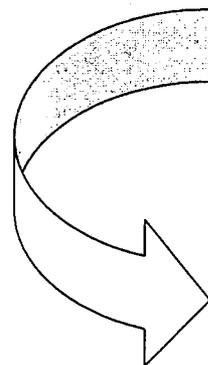
ε_{jk} es el residual.

Es decir, descomponemos los residuales del modelo aditivo en dos términos: la interacción ($k_{aj}b_k$) y los nuevos residuales (r_{jk}). Siendo k igual a k_m/m , en donde k_m es la pendiente obtenida en el gráfico de diagnóstico. La tabla de los nuevos residuales se puede reajustar y añadir los nuevos efectos común, fila y columna a los obtenidos en el ajuste de medianas original; una vez obtenido este ajuste se revisa el valor de k , utilizando los valores de m , a_j y b_k ajustados y se recalcula el término de la interacción ($k_{aj}b_k$) obteniendo una nueva tabla de residuales (r_{jk}); este proceso se puede repetir indefinidamente, aunque en la práctica, con una vez se suele conseguir la convergencia (Emerson y Wong, 1985). Para comprobar que han sido eliminados todos los patrones en los datos construiríamos el gráfico de diagnóstico para los nuevos residuales obtenidos, así como un gráfico igual al de la figura 2.6. En el caso de que ya no existiera ningún patrón en los datos, los residuales se distribuyen de manera aleatoria, ésta técnica nos habría servido como paso intermedio para la construcción de modelos de análisis multivariantes parsimoniosos, como ya hemos comentado en el caso de que los datos se ajustasen a un modelo aditivo.

Para poder realizar una interpretación de la interacción podríamos construir una gráfica similar a la de la figura 2.6 en la que en el eje de abscisas tuviéramos los valores de los términos de interacción para cada casilla y en el eje de ordenadas el orden de las casillas (desde la casilla 11 hasta la casilla jk) bien empezando por filas o bien por columnas, de esta manera podríamos observar los patrones de interacción entre las recaídas y los niveles de la posible variable de confusión.

Como se deriva de todo lo expuesto hasta el momento, el ajuste de medianas se utilizaría como una técnica exploratoria para el estudio de la posible relación entre las recaídas y la posible variable de confusión, con la finalidad de poder aplicar posteriormente, si se desea, otras técnicas más clásicas de análisis de datos.

Capítulo 3



CAPÍTULO 3.- ANÁLISIS EMPÍRICO DE LA SENSIBILIDAD DE LOS INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS DE FRECUENCIA PROPUESTOS PARA EL ESTUDIO DE LAS RECAÍDAS.

Con el fin de determinar la adecuación de los indicadores propuestos en el capítulo anterior, en especial los indicadores globales, para la descripción del proceso de ocurrencia de las recaídas desde un punto de vista epidemiológico se considera necesario realizar un análisis empírico de la sensibilidad de estos indicadores, siendo éste el objetivo que se desarrollará en el presente capítulo.

Como resulta obvio por todo lo visto hasta el momento, el factor tiempo es una variable que influye en gran medida en la ocurrencia de los diferentes episodios del trastorno bajo distintos puntos de vista. Por una parte, según sea el período de latencia del trastorno a estudiar, el período de observación que determinemos para el estudio de la ocurrencia del mismo deberá ser mayor o menor, ya que cuanto mayor sea el período de latencia mayor deberá ser el período de observación; en caso de evaluar la asociación entre el trastorno y un determinado factor de exposición se deberá tener en cuenta además del período de latencia del trastorno el período de inducción del factor de exposición para la determinación del período de observación del estudio. Por otra parte, el factor tiempo se ha de tener en cuenta en referencia al período en que los sujetos están en riesgo de padecer el trastorno y en relación a la duración de cada uno de los episodios. Además, en algunos casos, la influencia del tiempo se verá mediatizada por el número de recaídas por sujeto, a mayor número de recaídas, siendo igual el tiempo en riesgo y la duración de las mismas, mayor será el período de observación para un mismo trastorno, ya que necesitaremos observar a los sujetos durante un período de tiempo mayor para detectar la ocurrencia de nuevos episodios.

No obstante, el factor tiempo no influirá en igual medida en todos los indicadores propuestos, ya sea para cada episodio por separado o globalmente. Así, en referencia a la densidad de incidencia, a igualdad del número de nuevas recaídas, cuanto mayor sea el tiempo en riesgo de cada recaída menor será la densidad de incidencia, ya que el denominador de este indicador será mayor; ello, a su vez, estará directamente relacionado con la duración de las recaídas y con el período de observación del estudio, ya que si trabajamos con población cerrada (todos los sujetos que entraron a formar parte del estudio al inicio del mismo se mantienen en éste durante todo el período de observación) la suma de los tiempos en riesgo de las diferentes

recaídas sufridas por un sujeto y de sus duraciones ha de ser igual al período de observación; por tanto a igualdad del número de recaídas del sujeto y del período de observación, si la duración de las recaídas es menor, el tiempo en riesgo será mayor y por tanto la densidad de incidencia menor, o viceversa en caso contrario; por otra parte si aumentara el período de observación y el número de recaídas por sujeto se mantuviera igual así como la duración de las recaídas, el tiempo en riesgo de las recaídas también aumentaría y en consecuencia disminuiría la densidad de incidencia. En el caso de trabajar con población abierta no podríamos realizar estas aseveraciones con tal rotundidad ya que no todos los sujetos entrarían a formar parte del estudio en el mismo momento temporal y además habría sujetos que se perderían durante el período de observación del mismo, de todas maneras, el hecho de trabajar con población abierta o cerrada plantearía un problema de orden metodológico (validez de los resultados obtenidos) no relacionado con lo que nos proponemos evaluar en este capítulo, y como sea que el hecho de trabajar con población cerrada facilita la evaluación de la sensibilidad de los diferentes indicadores propuestos, todas las predicciones que hagamos para el resto de indicadores harán siempre referencia a la situación de trabajar con población cerrada.

Con respecto a la incidencia acumulada, este indicador depende indirectamente del período de observación del estudio y del tiempo en riesgo y la duración de las recaídas. Como se ha visto en el capítulo precedente, éste, es un indicador que no depende directamente del tiempo, pero cuanto más dure el estudio mayor probabilidad existe de que aparezcan nuevos episodios del trastorno, ello depende a su vez del tiempo en riesgo y la duración de éstos, así, para tiempos en riesgo y duraciones pequeños a igualdad del período de observación, mayor será el número de nuevas recaídas aparecidas por sujeto, y en consecuencia mayor será la incidencia acumulada, tanto la global como la de cada episodio, ya que este indicador siempre se ha de dar en referencia al período de observación del estudio. Si la situación se invierte, tiempos en riesgo y duraciones grandes y período de observación pequeño, menor será la probabilidad de desarrollar nuevos episodios y por tanto la incidencia acumulada también será menor.

En relación a la duración media de las recaídas y la desviación tipo de la duración, estos indicadores dependerán única y exclusivamente de como se distribuya esta variable en las diferentes recaídas de los sujetos bajo estudio. Así pues, cuanto mayor sea la duración de cada recaída mayor será la duración media de las mismas, tanto a nivel de cada recaída como a nivel global; por otra parte, si estas duraciones son muy semejantes entre sí, habrá poca variabilidad y por tanto la desviación tipo de la duración será pequeña, y viceversa, pudiendo diferenciar a nivel de intrarecaídas e interrecaídas, lo cual nos podría dar información sobre la posible

existencia de un comportamiento diferencial del trastorno entre los diferentes episodios del mismo, ésto también se debería realizar a partir de la duración media de las diferentes recaídas.

Con respecto al tiempo en riesgo medio y la desviación tipo del tiempo en riesgo estos indicadores dependerán directamente de la longitud del tiempo en riesgo para cada recaída y de la variabilidad de los diferentes tiempos en riesgo. Así, al igual que en el caso anterior, cuanto mayor sea el tiempo en riesgo de cada recaída mayor será el tiempo en riesgo promedio, ya sea para cada recaída por separado o bien para el indicador global, y si estos son muy parecidos entre sí a través de las diferentes recaídas e intrarecaídas, la variabilidad será muy pequeña y en consecuencia la desviación tipo del tiempo en riesgo será prácticamente insignificante, y a la inversa si existiera una gran diferencia ya fuera entre los episodios o entre los sujetos en un mismo episodio. Al igual que para la duración, el estudio del tiempo en riesgo promedio y la desviación tipo del tiempo en riesgo a través de los episodios, nos podría ayudar a evaluar el posible comportamiento diferencial de la evolución del trastorno a través de los diferentes episodios.

Finalmente, en relación a la media de recaídas, este indicador dependerá única y exclusivamente del número de nuevas recaídas por sujeto, ya que en la medida que éste sea grande la media de recaídas también lo será. De todos modos, la aparición de nuevas recaídas depende indirectamente del período de observación del estudio y del tiempo en riesgo y la duración de las recaídas, ya que cuanto mayor sea el período de observación y menor sea el tiempo en riesgo y la duración de las recaídas mayor será el número de nuevos episodios del trastorno.

Otro parámetro que debemos tener en cuenta en el estudio de la ocurrencia de las recaídas es el tamaño de muestra utilizado, ya que este influye en la dispersión de los datos y por tanto en el error estándar de la distribución muestral de los diferentes indicadores. No obstante, en el caso que nos ocupa, evaluación de la sensibilidad de los indicadores epidemiológicos propuestos, estos indicadores no se han de ver influidos por el tamaño de muestra del estudio.

De todo lo expuesto hasta el momento, se desprende que para evaluar la sensibilidad de los diferentes indicadores epidemiológicos propuestos debemos tener en cuenta la influencia de los parámetros citados anteriormente. Este estudio se llevará a cabo a partir de la generación de ficheros de datos mediante un proceso de simulación, obteniéndose posteriormente los diferentes indicadores propuestos para cada recaída y a nivel global y finalmente realizando un

análisis de datos para las diferentes distribuciones muestrales generadas para cada uno de estos indicadores.

3.1.- MÉTODO.

3.1.-2.- Procedimiento.

El proceso llevado a cabo para estudiar la sensibilidad de los diferentes indicadores propuestos se puede dividir en tres fases claramente diferenciadas:

- Generación de los ficheros de datos.
- Obtención de los indicadores epidemiológicos propuestos para el estudio de la ocurrencia de las recaídas.
- Análisis de las distribuciones de los diferentes indicadores propuestos.

La generación de los ficheros de datos y la obtención de los indicadores epidemiológicos para la descripción de la ocurrencia de las recaídas se han realizado a partir de dos programas construidos 'ad hoc' en lenguaje de programación Turbo Pascal (versión 7.0).

Para la generación de los ficheros de datos se trabajó con diferentes niveles de los parámetros que se consideró están influyendo en el cálculo de los indicadores propuestos. Así, se trabajó con dos niveles de tamaño de muestra ($n=100$ y $n=1000$). Por otra parte, con el fin de evaluar la influencia de la longitud del período de observación se trabajó con dos niveles del mismo ($PO=547$ y $PO=1095$ días); para poder evaluar la influencia de la longitud y la variabilidad de la duración de las recaídas se propusieron cuatro niveles para la duración de las recaídas en función de la media y desviación tipo de la duración ($\mu=60 - \sigma=15$, $\mu=60 - \sigma=5$, $\mu=20 - \sigma=5$ y $\mu=20 - \sigma=1.66$) y finalmente, para poder evaluar la influencia de la longitud y variabilidad del tiempo en riesgo de cada recaída se propusieron dos niveles a partir de la duración media y de la desviación típica del mismo para cada recaída ($\mu=60 - \sigma=10$ y $\mu=20 - \sigma=3.33$). Se consideró que a partir de estos valores era factible evaluar las hipótesis planteadas anteriormente, ya que se trabajaba con valores suficientemente extremos en cada una de las variables manipuladas.

La combinación de los diferentes niveles de las cuatro variables manipuladas dio lugar a un total de 32 condiciones. Para cada una de estas condiciones se generaron 100 ficheros de

datos con el fin de poder estudiar la distribución muestral de los indicadores propuestos en el capítulo anterior.

Para la generación de los ficheros de datos se trabajó bajo el supuesto de que los sujetos pertenecían a una población cerrada o fija porque facilitaba la obtención de los ficheros de datos y porque se consideró que no afectaba a la evaluación de la influencia de las diferentes variables a estudiar, sino que más bien facilitaba el proceso, ya que el hecho de trabajar con una población cerrada o una población abierta implicaría más bien problemas de orden metodológico pero no relacionados con el estudio de la sensibilidad de los indicadores propuestos tal y como se ha planteado anteriormente; por tanto, cada uno de los sujetos permanecía bajo estudio durante todo el período de observación.

El número de recaídas por sujeto se generó al azar fijando el máximo a cuatro, ya que se consideró que era un número suficientemente grande como para poder realizar una descripción del proceso de ocurrencia de las recaídas; por otra parte, el hecho de fijar a un máximo el número de recaídas que podía sufrir un sujeto facilitaba el estudio de la influencia del período de observación, del tiempo en riesgo y de la duración de las recaídas, ya que la suma del tiempo en riesgo y la duración de todas las recaídas de un sujeto tenía que ser igual al período de observación del estudio (se trabajó con población cerrada). De todo ello se desprende que la media de recaídas será constante para todas las condiciones generadas y en consecuencia, que este indicador no estará influido por variaciones en los parámetros evaluados. Por otra parte, la duración y el tiempo en riesgo de las recaídas se generaron siguiendo la distribución normal a partir de los valores de los parámetros citados anteriormente; el algoritmo de generación de la normal que se utilizó, es el propuesto por Box-Müller (Dagpunar, 1988). No obstante, en relación a la distribución del tiempo en riesgo es necesario destacar que en realidad no seguirá la normal ya que aunque inicialmente se generó a partir de esta distribución de referencia para los sujetos que no tenían ninguna recaída su tiempo en riesgo era igual al período de observación, o para aquellos que tenían una primera recaída el tiempo en riesgo de tener una segunda era igual al período de observación del estudio menos el tiempo en riesgo y la duración de la primera recaída, y así sucesivamente debido a que se consideró que se trabajaba con una población fija tal como se acaba de mencionar, lo que dio lugar a que en realidad la distribución del tiempo en riesgo para cada uno de los episodios y el global no siguiera la distribución normal ya que seguía una distribución asimétrica positiva.

Para cada uno de los ficheros de datos generados bajo cada condición se calcularon los diferentes indicadores propuestos, es decir, la densidad de incidencia, la incidencia acumulada, la duración media, la desviación tipo de la duración, el tiempo en riesgo promedio y la

desviación tipo del tiempo en riesgo, para cada recaída y a nivel global, y finalmente la media de recaídas por sujeto.

La obtención de estos indicadores se realizó mediante la elaboración de un programa construido 'ad hoc' en lenguaje de programación Turbo Pascal (versión 7.0).

A partir de este programa se obtuvo para cada condición un fichero para cada uno de los indicadores a calcular, que contenían el indicador bajo estudio para cada recaída y el global, es decir, se obtuvieron 7 ficheros de resultados para cada una de las 32 condiciones estudiadas.

3.2.- RESULTADOS.

Los ficheros de resultados se analizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 6.1.2.

Como ya se ha dicho, a partir de este análisis se pretendía evaluar la sensibilidad de los diferentes indicadores calculados teniendo en cuenta las posibles diferencias existentes a través de las recaídas. Por tanto, es evidente la necesidad de considerar la recaída como un factor a estudiar además de los parámetros manipulados para generar los ficheros de datos, lo cual complica el análisis de datos ya que no nos encontramos ante un modelo de medidas repetidas propiamente dicho pero tampoco sería un modelo de grupos independientes. El problema radica en el hecho de que a través de las recaídas se va perdiendo a los sujetos, ya que no todos los sujetos que han tenido una primera recaída tendrán una segunda recaída y así sucesivamente, por otra parte las diferentes recaídas no implican cuatro momentos de medida claramente diferenciados en el tiempo sino que los indicadores para cada una de las recaídas se obtienen al final del período de observación del estudio, aunque este último problema se podría solventar considerando las cuatro recaídas posibles teniendo en cuenta el orden y no el momento de obtención de los indicadores. De lo dicho anteriormente, se deduce que no estamos ante una situación que se pueda tratar como medidas repetidas, es más, se ha de tener en cuenta que lo que se pretende comparar son los indicadores calculados a partir de los datos generados para los sujetos y no los datos directos de cada sujeto lo cual supondría un argumento a favor de la consideración de los datos bajo el modelo de grupos independientes; no obstante, un argumento más contundente para justificar el análisis como de grupos independientes, asumiendo la independencia de los errores, sería el que se puede dar desde un punto de vista estadístico, en el sentido de que esta aproximación implica una menor reducción del error aleatorio, y por tanto de la varianza del error, lo cual nos llevaría a ser más conservadores a la hora de determinar

diferencias entre las recaídas según los diferentes niveles de las variables manipuladas, por lo que se optó por considerar los indicadores obtenidos a través de las diferentes recaídas bajo el modelo de grupos independientes.

En consecuencia, el análisis llevado a cabo consistió en un análisis de la varianza factorial, siendo los diferentes factores analizados el tamaño de muestra (dos niveles), el período de observación (dos niveles), la duración (cuatro niveles) y el tiempo en riesgo (dos niveles) de cada recaída utilizados para generar los ficheros de datos además de un quinto factor que sería la recaída (cuatro niveles, a excepción de en el tiempo en riesgo promedio y en la desviación tipo del tiempo en riesgo en los que el número de niveles era cinco ya que aquellos sujetos que tenían una cuarta recaída y la duración de la misma no rebasaba el período de observación del estudio pasaban a estar en riesgo de sufrir una quinta recaída). En el caso de la evaluación de la media de recaídas este último factor carece de sentido por razones obvias que no es necesario expresar nuevamente. Por tanto los análisis de varianza realizados fueron de orden $2 \times 2 \times 4 \times 2 \times 4$ para la densidad de incidencia, la incidencia acumulada, la duración media de las recaídas y la desviación tipo de la duración (12800 observaciones), un análisis de la varianza factorial de orden $2 \times 2 \times 4 \times 2 \times 5$ (16000 observaciones) para el tiempo en riesgo promedio y la desviación tipo del tiempo en riesgo y un análisis de la varianza factorial de orden $2 \times 2 \times 4 \times 2$ para la media de las recaídas (3200 observaciones).

Por tanto, se realizaron un total de siete análisis de la varianza factoriales, uno para cada indicador obtenido. El modelo construido evaluaba la influencia de los efectos principales y de las interacciones de primer orden, ya que se consideró que interacciones de orden superior no aportarían gran información además de complicar la interpretación de los resultados.

En ninguno de los análisis de la varianza factoriales realizados se cumplía la condición de aplicación de la igualdad de varianzas-covarianzas (nivel de significación de la C de Cochran y de la F de Bartlett-Box inferior a 0.001). No obstante, se llevaron a cabo todos los análisis propuestos teniendo en cuenta además, el tamaño del efecto para cada una de las fuentes de variación analizadas en el ANOVA.

En las tablas 3.1 y 3.3 a 3.8 se muestran los cuadros resumen del análisis de varianza factorial para cada uno de los indicadores analizados.

Con respecto a la densidad de incidencia como se puede observar en la tabla 3.1, todas las fuentes de variación evaluadas, a excepción de las interacciones entre el tamaño de muestra (n) con el resto de factores estudiados (duración -DU-, recaída -episodio-, período de

observación -PO- y tiempo en riesgo -TR-) y duración (DU) por tiempo en riesgo (TR), son estadísticamente significativas. No obstante, a partir de la medida del tamaño del efecto calculada se observa que sólo los efectos principales recaída y período de observación y la interacción recaída por tiempo en riesgo presentan una η^2 superior a 0.5, en concreto 0.964, 0.978 y 0.632 respectivamente. En la figura 3.1 se muestra una representación gráfica de la media de la densidad de incidencia para cada condición a través de las diferentes recaídas y para el indicador global¹.

CUADRO RESUMEN DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA FACTORIAL PARA LA DENSIDAD DE INCIDENCIA						
Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media Cuadrática	F de Snedecor	Nivel de Significación	Tamaño del Efecto ²
Residual	0.00	88	0.00			
DU	0.00	3	0.00	24.35	0.000	0.454
Episodio	0.01	3	0.00	791.41	0.000	0.964
N	0.00	1	0.00	8.35 ¹	0.005	0.087
PO	0.02	1	0.02	3941.93	0.000	0.978
TR	0.00	1	0.00	42.41	0.000	0.325
DU x Episodio	0.00	9	0.00	5.22	0.000	0.348
DU x N	0.00	3	0.00	0.04	0.988	0.001
DU x PO	0.00	3	0.00	12.17	0.000	0.293
DU x TR	0.00	3	0.00	0.13	0.941	0.004
Episodio x N	0.00	3	0.00	0.15	0.931	0.005
Episodio x PO	0.00	3	0.00	13.97	0.000	0.323
Episodio x TR	0.00	3	0.00	50.44	0.000	0.632
N x PO	0.00	1	0.00	0.47	0.495	0.005
N x TR	0.00	1	0.00	0.14	0.708	0.002
PO x TR	0.00	1	0.00	7.45	0.008	0.078

Prueba de homogeneidad: C de Cochran (99, 128) = 0,05747, p= .000
 F de Bartlett-Box (127, 11203227) = 90.77370, p=0.000

Tabla 3.1.- Densidad de incidencia

En la figura 3.1 se observa claramente el efecto del período de observación, ya que cuando éste es mayor (condiciones 9 a 16 y 25 a 32) menor es la densidad de incidencia, resultado totalmente lógico, ya que a mayor período de observación mayor es el tiempo en riesgo tal y como se han generado los datos (igual número de recaídas para los dos niveles del período de observación); por otra parte a nivel gráfico se observa también la interacción establecida entre la recaída y el tiempo en riesgo, ya que a medida que aumenta el número de

¹ Las gráficas que se presentan en este capítulo son gráficas de líneas, somos conscientes que la representación gráfica adecuada sería un diagrama de barras pero debido a la gran cantidad de condiciones, así como al hecho de representar conjuntamente los indicadores para cada recaída y el indicador global consideramos que este tipo de representación es más claro frente al diagrama de barras.

² La medida del tamaño del efecto proporcionada en los cuadros resumen del análisis de varianza factorial planteados en este capítulo es la η^2 parcial, que informa sobre la intensidad de la relación existente entre cada factor y la variable dependiente en términos absolutos indicando la proporción de varianza de la variable dependiente explicada por el factor estudiado (para mayor información ver Riba, 1990).

recaídas sufridas por sujeto disminuye el valor de la densidad de incidencia pero ello depende a la vez de los niveles utilizados para generar el tiempo en riesgo de las mismas, así, para el segundo nivel de esta variable ($\mu = 20 - \sigma = 3.33$) la densidad de incidencia es superior, resultado totalmente lógico ya que en estos casos el tiempo en riesgo será inferior y por tanto el denominador también. A nivel gráfico se observa claramente que el patrón establecido para el tamaño de muestra igual a 100 queda reproducido para el tamaño de muestra superior ($n=1000$), y lo mismo ocurre con el período de observación. No obstante, debe remarcarse que estas tendencias observadas no son tan claras en la cuarta recaída.

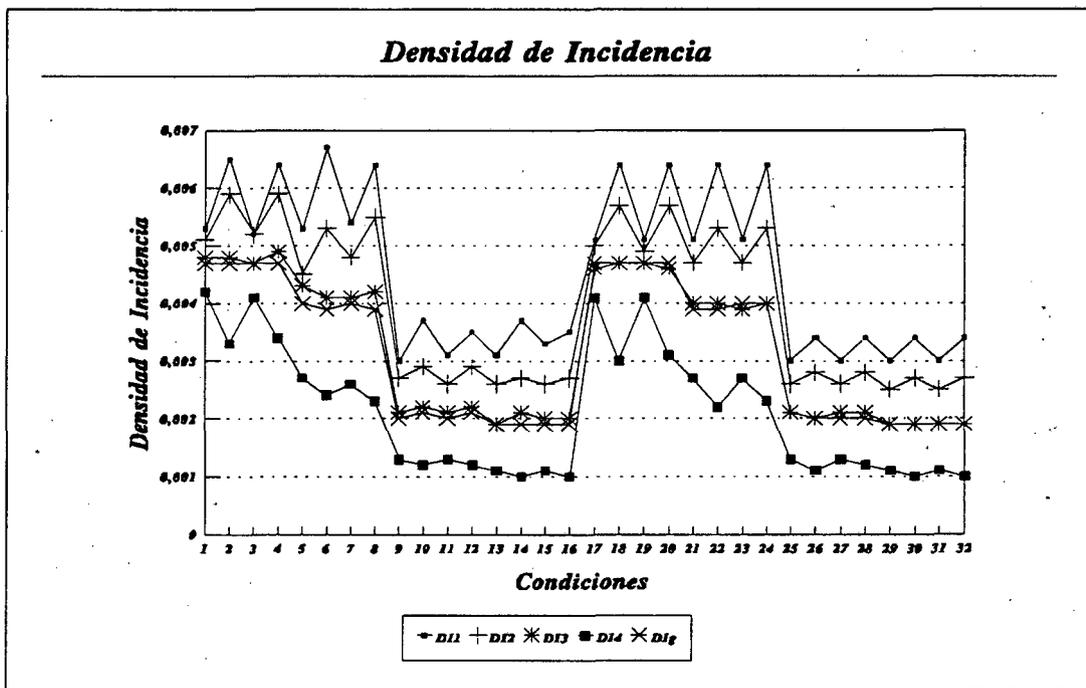


Figura 3.1.- Representación gráfica de la media de la densidad de incidencia en cada condición diferenciando por recaídas (DI1, DI2, DI3 y DI4) y para el indicador global (DIg). En la tabla 3.2 se muestra la codificación de las 32 condiciones representadas.

Un aspecto a destacar de esta representación gráfica es el hecho de que el indicador global de la densidad de incidencia de las recaídas es un promedio de las densidades de incidencia de cada recaída, lo cual es una evidencia de la sensibilidad de este indicador.

Por lo que, en el presente análisis, ha quedado evidenciada la sensibilidad de este indicador ante modificaciones en las variables que influyen en el mismo, tal y como planteábamos en la introducción de este capítulo.

CONDICIÓN	TAMAÑO DE MUESTRA	PERÍODO DE OBSERVACIÓN	DURACIÓN RECAÍDAS	TR DE LAS RECAÍDAS
1	n = 100	PO = 547	$\mu = 60 - \sigma = 15$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
2	n = 100	PO = 547	$\mu = 60 - \sigma = 15$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
3	n = 100	PO = 547	$\mu = 60 - \sigma = 5$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
4	n = 100	PO = 547	$\mu = 60 - \sigma = 5$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
5	n = 100	PO = 547	$\mu = 20 - \sigma = 5$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
6	n = 100	PO = 547	$\mu = 20 - \sigma = 5$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
7	n = 100	PO = 547	$\mu = 20 - \sigma = 1.66$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
8	n = 100	PO = 547	$\mu = 20 - \sigma = 1.66$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
9	n = 100	PO = 1095	$\mu = 60 - \sigma = 15$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
10	n = 100	PO = 1095	$\mu = 60 - \sigma = 15$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
11	n = 100	PO = 1095	$\mu = 60 - \sigma = 5$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
12	n = 100	PO = 1095	$\mu = 60 - \sigma = 5$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
13	n = 100	PO = 1095	$\mu = 20 - \sigma = 5$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
14	n = 100	PO = 1095	$\mu = 20 - \sigma = 5$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
15	n = 100	PO = 1095	$\mu = 20 - \sigma = 1.66$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
16	n = 100	PO = 1095	$\mu = 20 - \sigma = 1.66$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
17	n = 1000	PO = 547	$\mu = 60 - \sigma = 15$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
18	n = 1000	PO = 547	$\mu = 60 - \sigma = 15$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
19	n = 1000	PO = 547	$\mu = 60 - \sigma = 5$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
20	n = 1000	PO = 547	$\mu = 60 - \sigma = 5$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
21	n = 1000	PO = 547	$\mu = 20 - \sigma = 5$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
22	n = 1000	PO = 547	$\mu = 20 - \sigma = 5$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
23	n = 1000	PO = 547	$\mu = 20 - \sigma = 1.66$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
24	n = 1000	PO = 547	$\mu = 20 - \sigma = 1.66$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
25	n = 1000	PO = 1095	$\mu = 60 - \sigma = 15$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
26	n = 1000	PO = 1095	$\mu = 60 - \sigma = 15$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
27	n = 1000	PO = 1095	$\mu = 60 - \sigma = 5$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
28	n = 1000	PO = 1095	$\mu = 60 - \sigma = 5$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
29	n = 1000	PO = 1095	$\mu = 20 - \sigma = 5$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
30	n = 1000	PO = 1095	$\mu = 20 - \sigma = 5$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$
31	n = 1000	PO = 1095	$\mu = 20 - \sigma = 1.66$	$\mu = 60 - \sigma = 10$
32	n = 1000	PO = 1095	$\mu = 20 - \sigma = 1.66$	$\mu = 20 - \sigma = 3.33$

Tabla 3.2.- Tabla de la codificación de las 32 condiciones obtenidas a partir de la combinación de las cuatro variables manipuladas para la generación de los ficheros de datos expresadas en las gráficas del presente capítulo.

Con respecto a la incidencia acumulada, tal como se observa en la tabla 3.3 la única fuente de variación estadísticamente significativa es la recaída, siendo la medida del tamaño del efecto de 0.999 (alto), resultado totalmente obvio tal y como se han generado los datos, ya que a

medida que aumenta el número de recaída la incidencia acumulada disminuye ya que hay menos sujetos en riesgo y en consecuencia, menos sujetos que desarrollen una nueva recaída. Por otra parte es lógico que no se vea modificada por la variación en las otras variables estudiadas ya que si bien se ha de tener en cuenta el período de observación para su interpretación, el tiempo en riesgo de los sujetos estudiados no se tiene en cuenta en su algoritmo de cálculo y además se ha fijado un número máximo de recaídas por sujeto.

CUADRO RESUMEN DEL ANÁLISIS DE VARIANZA FACTORIAL PARA LA INCIDENCIA ACUMULADA						
Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media Cuadrática	F de Snedecor	Nivel de Significación	Tamaño del Efecto
Residual	0.21	88	0.00			
DU	0.00	3	0.00	0.08	0.971	0.003
Episodio	166.81	3	55.60	23647.10	0.000	0.999
N	0.00	1	0.00	0.01	0.912	0.000
PO	0.00	1	0.02	0.69	0.407	0.008
TR	0.00	1	0.00	0.18	0.672	0.002
DU x Episodio	0.03	9	0.00	1.38	0.210	0.124
DU x N	0.00	3	0.00	0.48	0.694	0.016
DU x PO	0.00	3	0.00	0.21	0.890	0.007
DU x TR	0.00	3	0.00	0.38	0.764	0.013
Episodio x N	0.00	3	0.00	0.68	0.566	0.023
Episodio x PO	0.00	3	0.00	0.66	0.577	0.022
Episodio x TR	0.01	3	0.00	1.41	0.244	0.046
N x PO	0.00	1	0.00	0.83	0.366	0.009
N x TR	0.00	1	0.00	0.03	0.862	0.000
PO x TR	0.00	1	0.00	0.07	0.786	0.001

Prueba de Homogeneidad: C de Cochran (99, 128) = 0.03829, p=0.000
 F de Bartlett-Box (127, 11205227) = 67.98544, p=0.000

Tabla 3.3.- Incidencia acumulada.

En la figura 3.2 se puede observar la representación gráfica de las medias de la incidencia acumulada para cada condición diferenciando entre las diferentes recaídas existentes y a nivel del indicador global. A partir de esta gráfica se llega a las mismas conclusiones obtenidas a partir del análisis factorial de la varianza. Por otra parte, se observa que el indicador global de la incidencia acumulada es aproximadamente el promedio de las incidencias acumuladas de las diferentes recaídas lo cual pone de manifiesto la adecuación de este indicador como medida para el estudio global del fenómeno de las recaídas, en el caso de que las incidencias acumuladas de los episodios sean iguales entre sí.

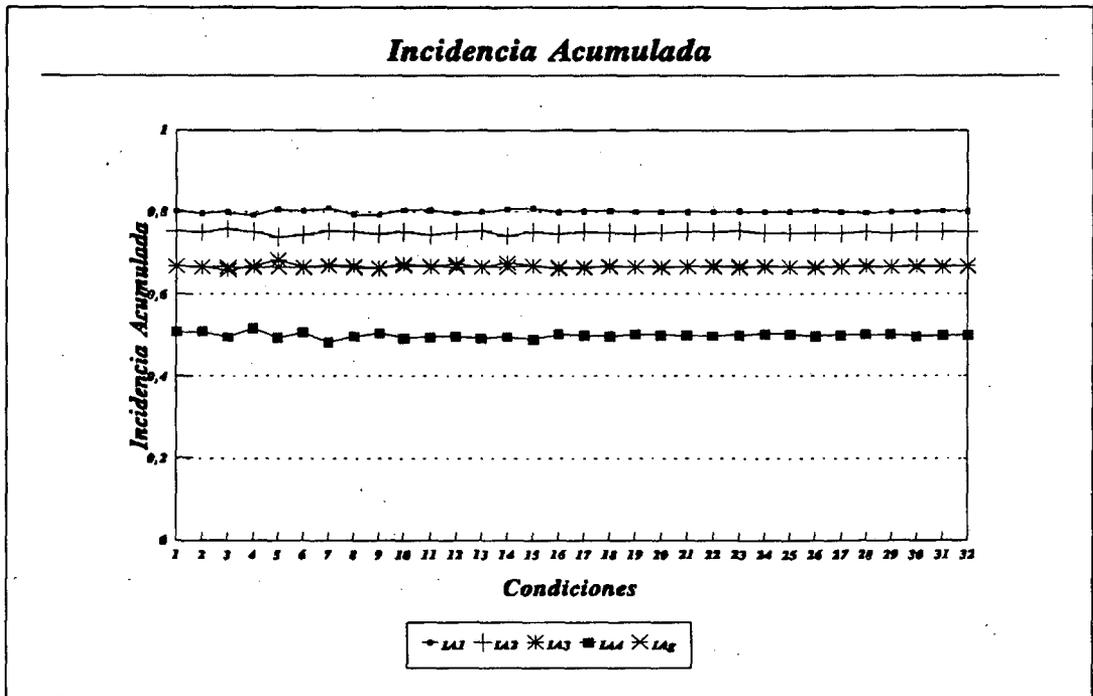


Figura 3.2.- Representación gráfica de la media de la incidencia acumulada en cada condición diferenciando por recaídas (IA1, IA2, IA3 y IA4) y para el indicador global (IAg). En la tabla 3.2 se muestra la codificación de las 32 condiciones representadas.

En la tabla 3.4 se muestra el cuadro resumen del análisis de la varianza factorial para la duración media de las recaídas. Como se observa en el mismo, las fuentes de variación estadísticamente significativas son la duración y la interacción de primer orden duración por tamaño de muestra, no obstante, sólo en la primera el tamaño del efecto es grande (1.000), lo cual, es totalmente lógico ya que esta variable se ha manipulado trabajando con cuatro niveles de la misma para generar los ficheros de datos. A las mismas conclusiones se llega si se realiza un análisis a nivel gráfico, tal y como se muestra en la figura 3.3, en la que puede observarse que la duración media es igual para todas las recaídas y para el indicador global, las diferencias observadas son debidas a la manipulación de esta variable en la generación de los ficheros de datos, que como ya se ha dicho se trabajó con duraciones de una media de 60 y de 20 días (patrón reflejado cada cuatro condiciones en la representación gráfica).

CUADRO RESUMEN DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA FACTORIAL PARA LA DURACIÓN MEDIA

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media Cuadrática	F de Snedecor	Nivel de Significación	Tamaño del Efecto
Residual	112.55	88	1.28			
DU	5112965.42	3	1704321.8	1332617.0	0.000	1.000
Episodio	3.00	3	1.00	0.78	0.507	0.026
N	2.83	1	2.83	2.21	0.141	0.025
PO	0.91	1	0.91	0.71	0.402	0.008
TR	0.10	1	0.10	0.08	0.782	0.001
DU x Episodio	16.50	9	1.83	1.43	0.186	0.128
DU x N	10.60	3	3.53	2.76	0.047	0.086
DU x PO	0.89	3	0.30	0.23	0.874	0.008
DU x TR	7.50	3	2.50	1.95	0.127	0.062
Episodio x N	1.64	3	0.55	0.43	0.733	0.014
Episodio x PO	0.58	3	0.19	0.15	0.929	0.005
Episodio x TR	2.48	3	0.83	0.65	0.587	0.022
N x PO	0.02	1	0.02	0.01	0.910	0.000
N x TR	1.29	1	1.29	1.01	0.318	0.011
PO x TR	0.85	1	0.85	0.67	0.417	0.008

Prueba de Homogeneidad: C de Cochran (99, 128) = 0.10301 p=0.000
 F de Bartlett-Box (127, 11203227) = 169.03777, p=0.000

Tabla 3.4.- Duración Media.

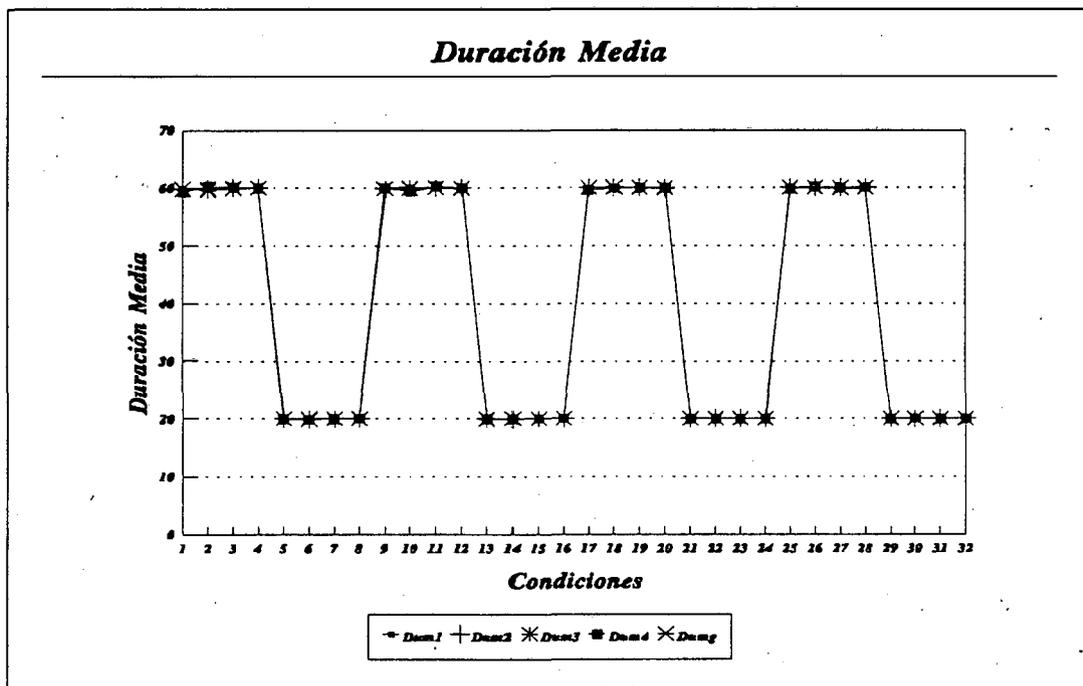


Figura 3.3.- Representación gráfica de la media de la duración media de las recaídas en cada condición diferenciando por recaídas (Dum1, Dum2, Dum3 y Dum4) y para el indicador global (Dumg). En la tabla 3.2 se muestra la codificación de las 32 condiciones representadas.

En relación a la desviación tipo de la duración de las recaídas en la tabla 3.5 se muestra el cuadro resumen del análisis de la varianza factorial en el que se observa que los efectos principales duración (DU), recaída (episodio) y tamaño de muestra (N) y la interacción período de observación por tiempo en riesgo (PO * TR) son estadísticamente significativos, no obstante sólo en el caso del efecto principal duración se puede considerar que el tamaño del efecto es

grande ($\eta^2 = 1.000$). En la gráfica 3.4 se observa este efecto, ya que queda claramente reproducido el patrón de las cuatro desviaciones típicas utilizadas para generar las matrices de datos para las diferentes recaídas.

CUADRO RESUMEN DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA FACTORIAL PARA LA DESVIACIÓN TIPO DE LA DURACIÓN.						
Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media Cuadrática	F de Snedecor	Nivel de Significación	Tamaño del Efecto
Residual	44.89	88	0.51			
DU	315974.30	3	105324.77	206459.64	0.000	1.000
Episodio	5.21	3	1.74	3.40	0.021	0.104
N	6.58	1	6.58	12.90	0.001	0.128
PO	0.27	1	0.27	0.53	0.469	0.006
TR	0.10	1	0.10	0.20	0.659	0.002
DU x Episodio	3.98	9	0.44	0.87	0.558	0.081
DU x N	3.50	3	1.17	2.29	0.084	0.072
DU x PO	3.78	3	1.26	2.47	0.067	0.078
DU x TR	1.46	3	0.49	0.96	0.417	0.032
Episodio x N	1.75	3	0.58	1.15	0.335	0.038
Episodio x PO	2.42	3	0.81	1.58	0.200	0.051
Episodio x TR	1.74	3	0.58	1.14	0.338	0.037
N x PO	0.27	1	0.27	0.52	0.472	0.006
N x TR	0.16	1	0.16	0.32	0.575	0.004
PO x TR	2.03	1	2.03	3.98	0.049	0.043

Prueba de Homogeneidad: C de Cochran (99, 128) = 0.10271, p=0.000
 F de Bartlett-Box (127, 11203227) = 1171.95260, p=0.000

Tabla 3.5.- Desviación Tipo de la duración.

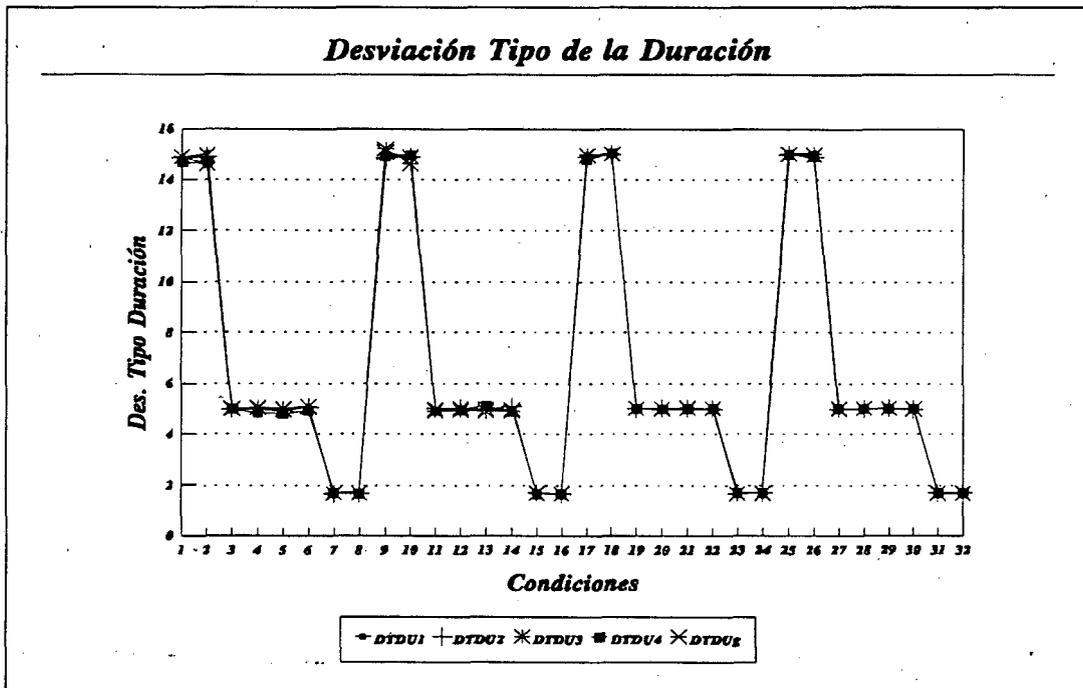


Figura 3.4.- Representación gráfica de la media de la desviación tipo de la duración de las recaídas en cada condición diferenciando por recaídas (DTDU1, DTDU2, DTDU3 y DTDU4) y para el indicador global (DTDUg). En la tabla 3.2 se muestra la codificación de las 32 condiciones representadas.

En la tabla 3.6 se muestra el cuadro resumen del análisis de la varianza factorial para el tiempo en riesgo promedio. Como se desprende del mismo son estadísticamente significativos

los efectos principales duración (DU), recaídas (episodio), período de observación (PO) y tiempo en riesgo (TR), además de las interacciones del factor recaídas con la duración, el período de observación y el tiempo en riesgo (EPISODIO * DU, EPISODIO * PO y EPISODIO * TR), siendo la medida del tamaño del efecto grande en todas estas fuentes de variación (0.993, 1.000, 1.000, 0.978, 0.994, 0.999 y 0.996 respectivamente).

CUADRO RESUMEN DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA FACTORIAL PARA EL TIEMPO EN RIESGO PROMEDIO						
Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media Cuadrática	F de Snedecor	Nivel de Significación	Tamaño del Efecto
Residual	78342.48	113	693.30			
DU	10484387.92	3	3494796.0	5040.84	0.000	0.993
Episodio	195860590.0	4	48965148	70626.58	0.000	1.000
N	83.70	1	83.70	0.12	0.729	0.001
PO	251080616.2	1	251080616.2	362154.84	0.000	1.000
TR	3473775.82	1	3473775.8	5010.52	0.000	0.978
DU x Episodio	13549774.14	12	1129147.8	1628.67	0.000	0.994
DU x N	422.39	3	140.80	0.20	0.894	0.005
DU x PO	87.05	3	29.02	0.04	0.989	0.001
DU x TR	1365.14	3	455.05	0.66	0.581	0.017
Episodio x N	3009.98	4	752.50	1.09	0.367	0.037
Episodio x PO	101062554.2	4	25265639	36442.77	0.000	0.999
Episodio x TR	19320745.35	4	4830186.3	6966.99	0.000	0.996
N x PO	290.73	1	290.73	0.42	0.519	0.004
N x TR	0.50	1	0.50	0.00	0.979	0.000
PO x TR	163.75	1	163.75	0.24	0.628	0.002

Prueba de Homogeneidad: C de Cochran (99, 160) = 0.05150 p=0.000
 F de Bartlett-Box (159, 14025779) = 159.50888, p=0.000

Tabla 3.6.- Tiempo en riesgo promedio.

En la figura 3.5 se pueden observar claramente estos efectos. Así, a medida que aumenta la recaída aumenta también la media del tiempo en riesgo pero teniendo en cuenta las diferencias existentes según la amplitud del período de observación, ya que la media del tiempo en riesgo promedio es superior cuando éste es también superior (patrón que se repite cada 8 condiciones), totalmente lógico tal y como están generados los datos, y además, existen mayores diferencias entre las recaídas cuando el período de observación es mayor (PO=1095) que cuando es menor (PO=547); también se observa que para las condiciones en las que la media del tiempo en riesgo era de 60 días y no de 20 días la media del tiempo en riesgo es superior; finalmente, aunque no tan claramente, se observa que para aquellas condiciones en las que la duración de las recaídas estaba generada con una media de 20 días el tiempo en riesgo promedio es superior a las que se generaron con una media de 60 días resultado totalmente lógico ya que no se tiene que olvidar que estamos trabajando con una población cerrada y por tanto el tiempo en que los sujetos no tengan el trastorno estarán en riesgo de padecerlo.

Al igual que para la densidad de incidencia y la incidencia acumulada en este caso el tiempo en riesgo promedio global es aproximadamente el promedio de los tiempos en riesgo promedios de cada una de las recaídas, lo cual nos muestra la adecuación de este indicador.

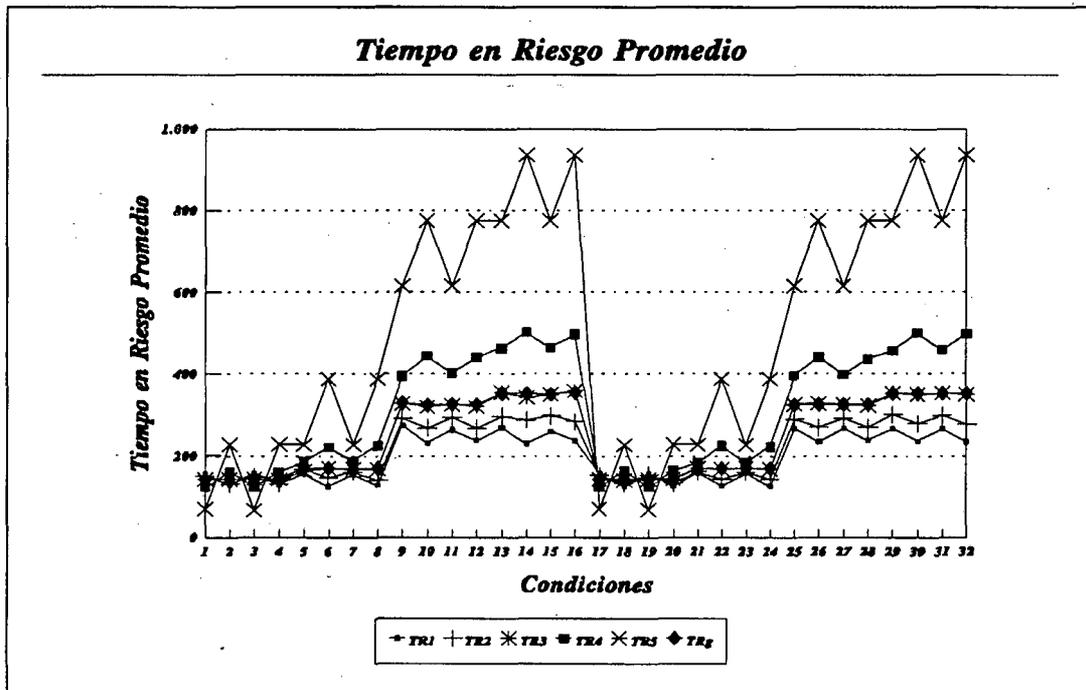


Figura 3.5.- Representación gráfica de la media del tiempo en riesgo promedio de las recaídas en cada condición diferenciando por recaídas (TR1, TR2, TR3, TR4 y TR5) y para el indicador global (TRg). En la tabla 3.2 se muestra la codificación de las 32 condiciones representadas.

Con respecto a la desviación tipo del tiempo en riesgo promedio en la tabla 3.7 se muestra el cuadro resumen del análisis de la varianza factorial que muestra las mismas fuentes de variación significativas que en el caso del tiempo en riesgo promedio, y con medidas del tamaño del efecto todas ellas superiores a 0.9. La gráfica 3.6 nos muestra el mismo patrón que se daba en el caso del tiempo en riesgo promedio, aunque no tan marcado como en éste. No obstante, en este caso, la relación es inversa con respecto al factor recaída, es decir, a medida que aumenta el número de recaída disminuye la desviación tipo del tiempo en riesgo, resultado totalmente obvio ya que los tiempos en riesgo son más iguales entre sí. Aunque, debemos destacar el hecho de que este patrón se pierde totalmente para la desviación tipo del quinto episodio, por ser unos valores muy residuales ya que en este caso los tiempos en riesgo son muy similares entre sí.

CUADRO RESUMEN DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA FACTORIAL PARA LA DESVIACIÓN TIPO DEL TIEMPO EN RIESGO

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media Cuadrática	F de Snedecor	Nivel de Significación	Tamaño del Efecto
Residual	31535.58	113	279.08			
DU	1723401.96	3	574467.32	2058.46	0.000	0.982
Episodio	196302810.9	4	49075703	175850.74	0.000	1.000
N	631.09	1	631.09	2.26	0.135	0.020
PO	155816142.3	1	155816142	558328.91	0.000	1.000
TR	5021741.78	1	5021741.8	17994.18	0.000	0.994
DU x Episodio	2579522.09	12	214960.17	770.26	0.000	0.988
DU x N	59.47	3	19.82	0.07	0.975	0.002
DU x PO	27.32	3	9.11	0.03	0.992	0.001
DU x TR	494.38	3	164.79	0.59	0.622	0.015
Episodio x N	1161.83	4	290.46	1.04	0.389	0.036
Episodio x PO	40185346.49	4	10046337	35998.58	0.000	0.999
Episodio x TR	3760026.80	4	940006.70	3368.28	0.000	0.992
N x PO	102.84	1	102.84	0.37	0.545	0.003
N x TR	261.90	1	261.90	0.94	0.335	0.008
PO x TR	1.41	1	1.41	0.01	0.943	0.000

Prueba de Homogeneidad: C de Cochran (99, 160) = 0.05435, p=0.000

F de Bartlett-Box (159, 14025779) = 182.30131, p=0.000

Tabla 3.7.- Desviación tipo del tiempo en riesgo.

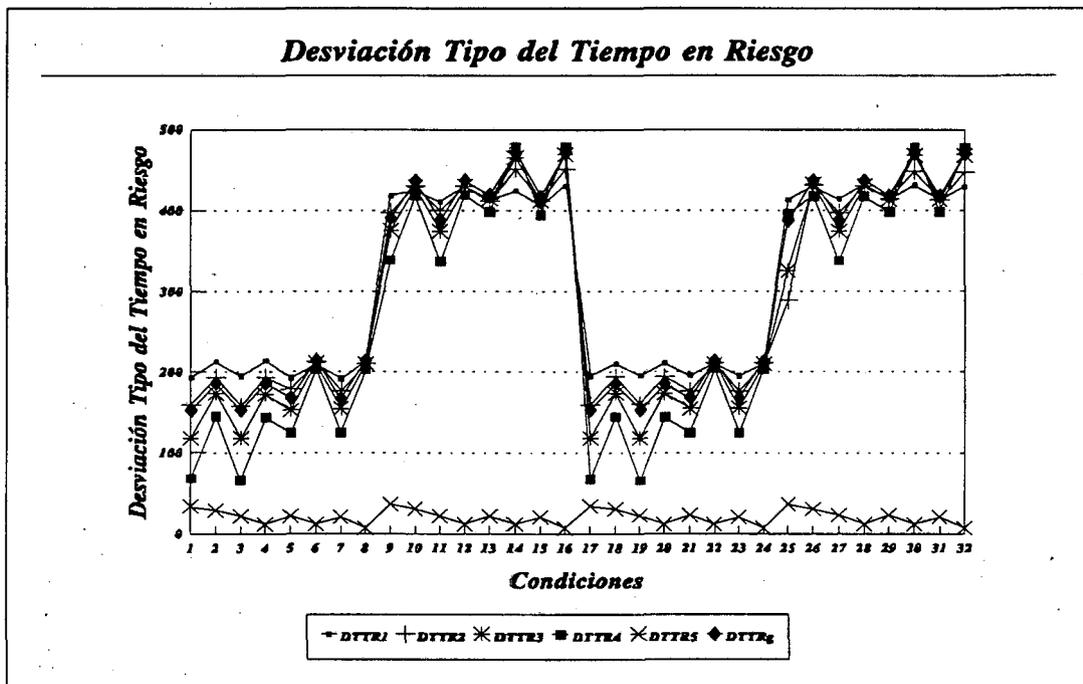


Figura 3.6.- Representación gráfica de la media de la desviación tipo del tiempo en riesgo de las recaídas en cada condición diferenciando por recaídas (DTTR1, DTTR2, DTTR3, DTTR4 y DTTR5) y para el indicador global (DTTRg). En la tabla 3.2 se muestra la codificación de las 32 condiciones representadas.

El cuadro resumen del análisis de la varianza factorial para la media de recaídas se muestra en la tabla 3.8. En este caso ninguna de las fuentes de variación evaluadas resultó ser estadísticamente significativa, resultado totalmente lógico tal como están generadas las matrices de datos, ya que el número de recaídas por sujeto se ha generado aleatoriamente, lo cual nos

lleva a reproducir una distribución prácticamente uniforme situándose la media de recaídas para todas las condiciones en torno a dos. En la figura 3.7 se observa claramente este patrón.

CUADRO RESUMEN DEL ANÁLISIS DE LA VARIANZA FACTORIAL PARA LA MEDIA DE RECAÍDAS						
Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Media Cuadrática	F de Snedecor	Nivel de Significación	Tamaño del Efecto
Residual	0.16	13	0.01			
DU	0.02	3	0.01	0.55	0.658	0.112
N	0.00	1	0.00	0.04	0.852	0.003
PO	0.00	1	0.00	0.02	0.896	0.001
TR	0.01	1	0.01	0.67	0.427	0.049
DU x N	0.00	3	0.00	0.06	0.978	0.015
DU x PO	0.01	3	0.00	0.23	0.872	0.051
DU x TR	0.06	3	0.02	1.48	0.266	0.254
N x PO	0.00	1	0.00	0.03	0.871	0.002
N x TR	0.01	1	0.01	0.17	0.298	0.083
PO x TR	0.03	1	0.03	2.32	0.152	0.152

Prueba de Homogeneidad: C de Cochran $(99, 32) = 0.08641, p=0.000$
 F de Bartlett-Box $(31, 2737152) = 53.43394, p=0.000$

Tabla 3.8.- Media de recaídas.

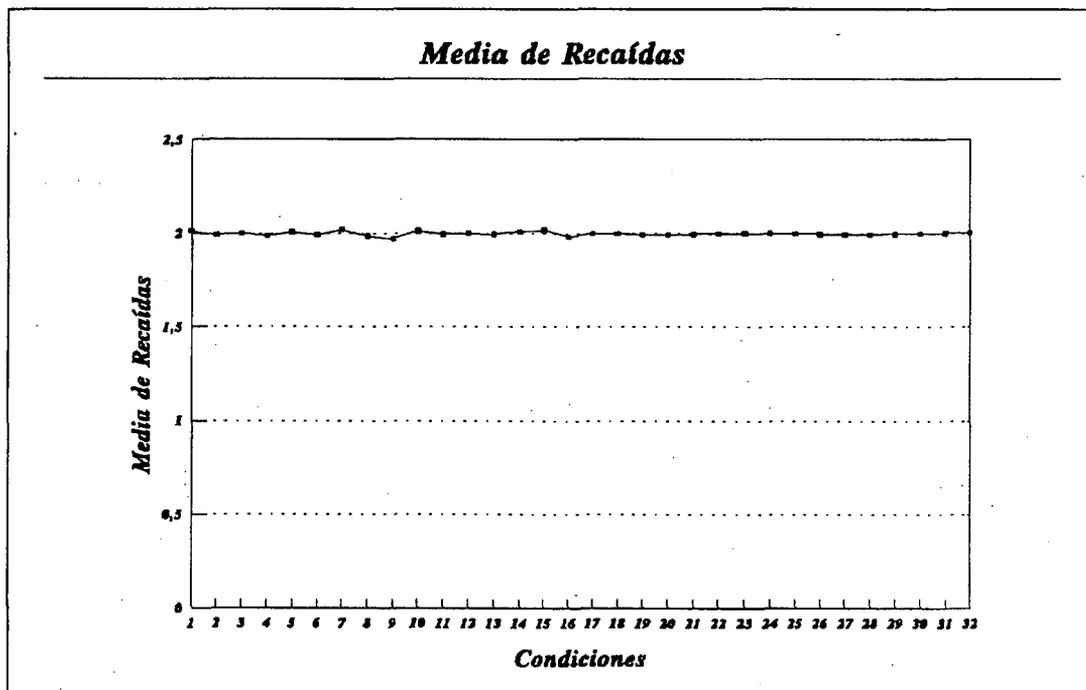


Figura 3.7.- Representación gráfica de la media de recaídas para las 32 condiciones. En la tabla 3.2 se muestra la codificación de las 32 condiciones representadas.

3.3.- CONCLUSIÓN.

Tal y como se desprende de la interpretación de cada uno de los indicadores por separado, se cumplen las predicciones realizadas en la introducción del capítulo. Así pues, con respecto a la densidad de incidencia se ha podido demostrar que todas aquellas variables en las

que estaba implicado el tiempo influían en la distribución de este indicador, aunque es más relevante este efecto en el caso del período de observación y de la interacción recaída por tiempo en riesgo; la recaída, aunque no se había pronosticado, es un factor que está influyendo tal y como queda reflejado también en la incidencia acumulada, ya que, a medida que aumenta el número de recaídas sufridas también disminuye el número de sujetos en riesgo de padecerlas, no influyendo el período de observación, el tiempo en riesgo y la duración de cada recaída en la incidencia acumulada tal y como se había predicho en la introducción del presente capítulo, porque se fijó un máximo para el número de nuevas recaídas que podían padecer los sujetos durante el período de observación del estudio.

Con respecto a la duración media y la desviación tipo de la duración de las recaídas la única fuente de variación estadísticamente significativa y relevante es la duración, totalmente lógico tal y como se han generado los datos ya que se trabajó con diferentes medias y desviaciones tipo en la generación de la duración de las recaídas y estos valores no dependían de ningún otro parámetro, y por tanto es un resultado totalmente congruente con las predicciones realizadas en la introducción.

En relación al tiempo en riesgo promedio y la desviación tipo del tiempo en riesgo, aunque son significativas las fuentes de variación en las que está implicado el factor tiempo (período de observación, duración y tiempo en riesgo de cada recaída), ello no es incongruente con la predicción que realizábamos en la introducción de que sólo dependería de la amplitud del tiempo en riesgo de cada recaída y de su dispersión, ya que tal y como están generados los ficheros de datos, la amplitud y variabilidad del tiempo en riesgo no sólo dependen de los diferentes valores utilizados para la generación del tiempo en riesgo de cada recaída en los ficheros de datos, sino que dependen también del período de observación y de la duración de cada recaída (recordar que se trabajó con población cerrada y que el número máximo de recaídas para todos los sujetos se fijó en cuatro).

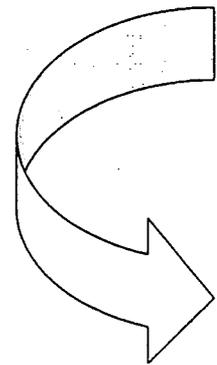
Finalmente, en relación a la media de las recaídas ninguna de las fuentes de variación ha resultado estadísticamente significativa, ya que el número máximo de recaídas por sujeto era cuatro, y éste se generaba aleatoriamente, por tanto, no dependía del período de observación, duración o tiempo en riesgo de cada recaída, sino que era un valor fijado 'a priori' en la generación de los ficheros de datos.

Por otra parte, decir que tal y como hipotetizábamos en la introducción el tamaño de muestra no ha influido en ninguno de los indicadores obtenidos.

Además se debe destacar que en el caso de los indicadores en los que se podía obtener un indicador global, éste era un promedio de los indicadores obtenidos a través de las diferentes recaídas, lo que demuestra que los indicadores globales propuestos son unos buenos indicadores resumen para la descripción de la ocurrencia de las recaídas en el caso de que no haya diferencias entre éstas.

Por tanto, de todas las conclusiones obtenidas a partir del análisis de las matrices de datos simuladas se desprende que los diferentes indicadores propuestos para el estudio de las recaídas, ya sea episodio a episodio o globalmente en el caso de que ello sea posible, son suficientemente sensibles a la variación en determinados parámetros tal y como se hipotetizaba al inicio del presente capítulo y en consecuencia serán adecuados para la descripción de la ocurrencia de las recaídas.

Capítulo 4



CAPÍTULO 4.- DERIVACIÓN DE LAS DIFERENTES MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y DEL EFECTO A PARTIR DE LOS ÍNDICES DESCRIPTIVOS.

En el presente capítulo se pretende realizar la derivación de las diferentes medidas de asociación y efecto que nos permitirán estudiar la posible relación entre un factor de exposición determinado, ya sea un factor de riesgo o un factor de protección, y el trastorno bajo estudio a través de sus diferentes recaídas.

Todas las medidas que se derivarán en el presente capítulo serán válidas sólo para aquellas situaciones en las que tanto el factor de exposición como el trastorno bajo estudio tengan dos niveles de respuesta, y la derivación de las mismas se realizará a partir de los indicadores de frecuencia para la descripción de la ocurrencia de las recaídas propuestos en el capítulo 2 y evaluados en el capítulo 3. En concreto, se trabajará básicamente con la densidad de incidencia y con la incidencia acumulada, ya que el resto de indicadores propuestos (duración media de las recaídas, tiempo en riesgo promedio de las recaídas y media de las recaídas) no son más que promedios y por tanto a partir de cualquier prueba clásica de comparación de medias (t de student, análisis de la varianza...) se puede evaluar las posibles diferencias para estos indicadores entre el grupo de expuestos y el de no expuestos al factor de exposición bajo estudio.

En consecuencia, para poder realizar una exposición clara de la derivación de las medidas de asociación y de efecto, se diferenciará el hecho de trabajar con datos de tiempo en riesgo, y por tanto la medida de frecuencia a obtener será la densidad de incidencia, del hecho de trabajar con datos de riesgo, siendo en este caso la medida de frecuencia a obtener la incidencia acumulada.

El objetivo principal del presente capítulo será pues, obtener indicadores globales para el estudio de la relación entre el factor de exposición y el hecho de sufrir recaídas del trastorno bajo estudio, y posteriormente realizar el mismo procedimiento para cada una de las recaídas a estudiar. Para ello, en primer lugar se presentaran las tablas resumen de datos a partir de las cuales se podrán derivar los indicadores de relación entre el factor de exposición y el hecho de sufrir una recaída en el trastorno bajo estudio; posteriormente, la obtención de la prueba de hipótesis y para finalizar la estimación de las medidas de asociación y efecto a nivel puntual y a nivel de intervalos de confianza.

4.1.- TABLA RESUMEN DE DATOS Y PRUEBA DE HIPÓTESIS PARA LOS ÍNDICES GLOBALES DEL ESTUDIO DE LAS RECAÍDAS (DOS NIVELES DE LA VARIABLE DE EXPOSICIÓN: EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS).

Como se acaba de mencionar, se ha de diferenciar el hecho de trabajar con datos de tiempo en riesgo del hecho de trabajar con datos de riesgo, por tanto el presente capítulo quedará vertebrado a partir de la diferenciación entre estas dos situaciones.

4.1.1.- Datos de seguimiento (tiempo en riesgo).

En caso de trabajar con datos de seguimiento (tiempo en riesgo), la tabla resumen de datos se puede plantear tal como figura en la tabla 4.1:

	Expuestos	No Expuestos	Total
Nº de Recaídas	$a = \left(\sum_{i=1}^n j_{i1} \right)$	$b = \left(\sum_{i=1}^n j_{i0} \right)$	$M_1 = \left(\sum_{i=1}^n j_i \right)$
Tiempo en Riesgo	$N_1 = \left(\sum_{i=1}^n TR_{i1} \right)$	$N_0 = \left(\sum_{i=1}^n TR_{i0} \right)$	$T = \left(\sum_{i=1}^n TR_i \right)$

Tabla 4.1.- Cuadro resumen de datos para el estudio de la relación entre un factor de exposición con dos niveles y las recaídas del trastorno bajo estudio a partir de datos de tiempo en riesgo.

Donde: 'a' es igual al número de nuevas recaídas en sujetos expuestos al factor de riesgo bajo estudio.

'b' es igual al número de nuevas recaídas en sujetos no expuestos al factor de riesgo bajo estudio.

'M₁' es igual al número total de recaídas nuevas que se producen durante el periodo de observación y por tanto igual a la suma de 'a' más 'b'.

'N₁' es el tiempo en riesgo de los sujetos expuestos al factor de riesgo.

'N₀' es el tiempo en riesgo de los sujetos no expuestos al factor de riesgo.

'T' es igual al tiempo en riesgo del total de sujetos del estudio (N₁ más N₀).

Como se puede apreciar en las expresiones de cálculo de cada una de las casillas de la tabla, la unidad de análisis no son los sujetos, sino las recaídas, ya que un mismo sujeto puede

estar expuesto al factor de riesgo o de protección en un episodio pero no en otro, por lo que en este análisis se pierde al individuo como unidad de información siendo ésta la recaída. De hecho, Muñoz y Gange (1998) plantean que en estudios de cohortes de la primera ocurrencia del trastorno la exposición puede variar a lo largo del periodo de observación, por lo que la unidad de análisis no es el individuo sino que son los 'periodos-individuales' en los que la exposición es constante.

Por otra parte, se puede observar también que en las expresiones anteriores no se tiene en cuenta el orden de la recaída, un análisis más pormenorizado implicaría el estudio de cada una de las recaídas por separado, ya que el índice global propuesto no tiene en cuenta el mismo.

Para estudiar la relación entre un factor de exposición y el hecho de sufrir una recaída se ha de comparar el grupo de expuestos con el grupo de no expuestos, en el caso de datos de tiempo en riesgo se compara la densidad de incidencia entre expuestos con la densidad de incidencia entre no expuestos, al igual que se hace en el caso del estudio de un único episodio del trastorno bajo estudio, pero en este caso teniendo en cuenta que la unidad de análisis es la recaída y no el sujeto. Si la densidad de incidencia de las recaídas entre expuestos es superior a la densidad de incidencia de las recaídas entre no expuestos el factor de exposición es un factor de riesgo, en tanto que si la situación es la inversa, el factor de exposición es un factor de protección. De todo esto se desprende la necesidad de obtener la densidad de incidencia de las recaídas para expuestos y no expuestos, siendo las fórmulas de cálculo de las mismas las siguientes:

$$DI_{R1} = \frac{a}{N_1} = \frac{\sum_{i=1}^n j_{i1}}{\sum_{i=1}^n TR_{i1}}$$

$$DI_{R0} = \frac{b}{N_0} = \frac{\sum_{i=1}^n j_{i0}}{\sum_{i=1}^n TR_{i0}}$$

Por otra parte, y como se ha apuntado en el capítulo 2, para obtener una mayor información acerca de la comparación de estos dos índices sería adecuado realizar un 'box-plot'

del tiempo en riesgo de las recaídas en las que los sujetos están expuestos al factor de exposición y otro para los sujetos no expuestos, ya que cabe esperar que la distribución del tiempo en riesgo sea diferente en estos dos grupos. Así pues, si el factor de exposición es un factor de riesgo, es de esperar que la variabilidad del tiempo en riesgo sea menor entre los expuestos que entre los no expuestos, ya que si las recaídas aparecidas entre los expuestos son debidas al factor de riesgo y los sujetos quedaron expuestos al factor de riesgo en el mismo momento en el tiempo, las recaídas aparecerán en torno a un mismo momento temporal ya que se tiene que tener en cuenta que el período de inducción y de latencia son similares para todos los sujetos expuestos a este factor, en tanto que entre los no expuestos la aparición de las recaídas no tiene porque seguir un patrón determinado en el tiempo y por tanto su aparición puede ser aleatoria a través de todo el período de observación del estudio. Por otra parte, si el factor de exposición es un factor de protección, no tiene porque haber diferencias en la dispersión de los tiempos en riesgo entre expuestos y no expuestos para las recaídas, ya que las recaídas que se den entre unos y otros no son las que previene el factor de protección y en consecuencia, tanto entre los expuestos como entre los no expuestos pueden aparecer nuevas recaídas en cualquier momento del período de observación del estudio.

En caso de querer comprobar si existe una relación estadísticamente significativa entre el factor de exposición y el hecho de sufrir una recaída del trastorno bajo estudio la prueba de hipótesis a elaborar sigue un modelo binomial al igual que en el caso del estudio de la aparición del trastorno (Rothman, 1986). Ya que tenemos un número determinado de ensayos de Bernoulli (número de recaídas totales ocurridas durante el período de observación entre los sujetos estudiados, M_1), cada recaída es considerada como un ensayo de Bernoulli independiente con dos resultados posibles, estar expuesto y estar no expuesto, que se dan con probabilidades fijas. Bajo la hipótesis nula (H_0) cada recaída tiene una probabilidad N_1/T de que el sujeto que la padece sea clasificado como expuesto y una probabilidad N_0/T de que el sujeto que la padece sea clasificado como no expuesto (es la complementaria). Así pues, siguiendo el modelo de la ley binomial podremos formular el valor de la probabilidad de que existan 'a' recaídas en las que los sujetos están expuestos bajo la H_0 como:

$$p(N^\circ \text{ Casos Expuestos} = a) = \binom{M_1}{a} \left(\frac{N_1}{T}\right)^a \left(\frac{N_0}{T}\right)^b$$

Por tanto, la probabilidad de que el número de recaídas en las que los sujetos están expuestos sea igual o superior a 'a' (valor exacto de p según el método de Fisher por la cola superior) bajo la H_0 es igual a:

$$\sum_{k=a}^{M_1} p(N^\circ \text{ de Casos Expuestos} = k)$$

Esta forma de cómputo de la probabilidad asociada al hecho de que se den 'a' o más recaídas entre los expuestos puede ser larga y tediosa. En el caso de que existan muchas observaciones, al igual que en el estudio de una única ocurrencia del trastorno, una fórmula de mayor facilidad de cálculo es la prueba estadística asintótica basada en la distribución binomial siguiente:

$$\chi = \frac{a - \frac{M_1 N_1}{T}}{\sqrt{\frac{M_1 N_1 N_0}{T^2}}}$$

siendo el número de recaídas entre expuestos (a) la variable aleatoria, $M_1 N_1 / T$ el número de recaídas entre expuestos esperadas bajo la H_0 y $M_1 N_1 N_0 / T^2$ la varianza bajo la H_0 . Como se acaba de mencionar la obtención de esta prueba está basada en la distribución binomial; la media y la varianza de la distribución binomial son iguales a:

$$E(X) = \mu = n \cdot \pi$$

$$\sigma^2 = n \cdot \pi \cdot (1 - \pi)$$

donde n es el número de repeticiones o ensayos de Bernoulli y π la probabilidad de que se de uno de los dos sucesos (Freixa, Guàrdia, Honrubia, y Perú, 1998): Por tanto, en la situación que nos ocupa n es igual a M_1 y π es igual a N_1 / T , siendo la media y la varianza del número de recaídas esperadas entre los expuestos bajo la H_0 igual a:

$$\mu = \frac{M_1 N_1}{T}$$

$$\sigma^2 = M_1 \frac{N_1}{T} \left(1 - \frac{N_1}{T}\right) = \frac{M_1 N_1 N_0}{T^2}$$

que son los valores que constan en la prueba asintótica χ .

4.1.2.- Datos de riesgo.

En caso de trabajar con datos de riesgo (recaídas en riesgo, no tiempo en riesgo) dispondremos de la proporción observada de recaídas en el total de sujetos, pero al igual que en el caso anterior, por el hecho de trabajar con un índice global de la ocurrencia de las recaídas la unidad de análisis son las recaídas y no los sujetos.

La tabla resumen para datos de riesgo se muestra en la tabla 4.2.

	Expuestos	No Expuestos	Total
Nº de Recaídas	$a = \left(\sum_{j=1}^j n_{j1} \right)$	$b = \left(\sum_{j=1}^j n_{j0} \right)$	$M_1 = \left(\sum_{j=1}^j n_j \right)$
Nº de No Recaídas	$c = (N_1 - a) = \left[\sum_{j=1}^{j+1} (n_{j-1,1} - n_{j,1}) \right]$	$d = (N_0 - b) = \left[\sum_{j=1}^{j+1} (n_{j-1,0} - n_{j,0}) \right]$	$M_0 = (T - M_1) = \left[\sum_{j=1}^{j+1} (n_{j-1} - n_j) \right]$
Total	$N_1 = \left(\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1,1} \right)$	$N_0 = \left(\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1,0} \right)$	$T = \left(\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1} \right)$

Tabla 4.2.- Cuadro resumen de datos para el estudio de la relación entre un factor de exposición con dos niveles y las recaídas del trastorno bajo estudio a partir de datos de riesgo.

Donde: 'a' es el número de nuevas recaídas a través de los diferentes episodios en los que el sujeto está expuesto al factor de riesgo bajo estudio.

'b' es el número de nuevas recaídas a través de los diferentes episodios en los que el sujeto no está expuesto al factor de riesgo bajo estudio.

'M₁' es el número total de nuevas recaídas a través de los diferentes episodios, por tanto es igual a 'a' más 'b'.

'c' es el número de no recaídas a través de los episodios en los que el sujeto está expuesto al factor de riesgo bajo estudio.

'd' es el número de no recaídas a través de los episodios en los que el sujeto no está expuesto al factor de riesgo bajo estudio.

'M₀' es el número total de no recaídas a través del total de episodios, por tanto es igual a la suma de los valores de las casillas 'c' y 'd'.

'N₁' es el número de sujetos en riesgo de padecer una recaída a través de los episodios en los que el sujeto está expuesto al factor de riesgo bajo estudio.

'N₀' es el número de sujetos en riesgo de padecer una recaída a través de los episodios en los que el sujeto no está expuesto al factor de riesgo bajo estudio.

'T' es el número total de sujetos en riesgo de padecer una recaída a través de todos los episodios ('N₁' más 'N₀').

Al igual que en el caso de trabajar con tasas de incidencia, en este caso para poder calcular las diferentes medidas de relación entre el factor de exposición y las recaídas del trastorno bajo estudio es necesario calcular previamente la incidencia acumulada de las recaídas para el grupo de expuestos y para el grupo de no expuestos, tal y como se procede en el estudio de la relación entre el factor de exposición y el trastorno para un único episodio del mismo, estas medidas son iguales a (respectivamente):

$$IA_{R1} = \frac{a}{N_1} = \frac{\sum_{j=1}^j n_{j1}}{\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1,1}}$$

$$IA_{R0} = \frac{b}{N_0} = \frac{\sum_{j=1}^j n_{j0}}{\sum_{j=1}^{j+1} n_{j-1,0}}$$

En este caso (datos de riesgo) la prueba de hipótesis a diferencia de la situación anterior (datos de tiempo en riesgo) se calcula a partir del modelo dos-binomial, o de la distribución hipergeométrica, al igual que el proceder clásico en epidemiología cuando se trabaja con este tipo de datos o con estudios de caso control (datos de frecuencia). La obtención de la prueba de hipótesis a partir de la prueba hipergeométrica es más sencilla de cálculo que si se obtiene a partir de dos binomiales independientes, ya que en el primer caso sólo tenemos una variable aleatoria (a) en tanto que en el segundo tenemos dos variables aleatorias (a y b) (Rothman, 1986), por lo que en este apartado se desarrollará la prueba de hipótesis a partir de la distribución hipergeométrica.

Para poder aplicar la distribución hipergeométrica se debe asumir que el número total de recaídas observadas es constante, por lo que los totales marginales quedan fijados y la única variable aleatoria es a (número de recaídas en las que los sujetos están expuestos al factor de exposición bajo estudio). Así pues, la probabilidad de que se den ' a ' recaídas entre los sujetos expuestos según la distribución hipergeométrica es igual a:

$$p(a \text{ Casos Expuestos}) = \frac{\binom{N_1}{a} \binom{N_0}{b}}{\binom{T}{M_1}}$$

Por tanto la probabilidad de que el número de recaídas entre los expuestos sea igual o superior a ' a ' (valor exacto de p según el método de Fisher por la cola superior) bajo la H_0 será igual a:

$$\sum_{k=a}^{M_1} p(N^\circ \text{ de Casos Expuestos} = k)$$

Al igual que para los datos de tiempo en riesgo una prueba más sencilla de cálculo es la prueba asintótica derivada de este modelo, tal como se utiliza en el caso del estudio de la ocurrencia de un trastorno (útil cuando se dispone de frecuencias altas en las diferentes casillas, principalmente cuando T es grande) (Rothman, 1986):

$$\chi = \frac{a - \frac{M_1 N_1}{T}}{\sqrt{\frac{M_1 M_0 N_1 N_0}{T^2 (T-1)}}}$$

siendo la variable aleatoria la casilla ' a ' (número de recaídas entre los expuestos), el número de recaídas esperadas entre los expuestos bajo la H_0 $M_1 N_1 / T$ y la varianza hipergeométrica para el número de recaídas entre los expuestos bajo la H_0 $M_1 M_0 N_1 N_0 / [T^2 (T-1)]$. Como se acaba de decir esta prueba está basada en la distribución hipergeométrica, siendo la media y la varianza de este modelo de probabilidad iguales a:

$$E(X_i) = \mu = \frac{nb}{b+r}$$

$$\text{Var}(X_i) = \sigma^2 = \frac{nbr(b+r-n)}{(b+r)^2(b+r-1)}$$

donde n es el número de observaciones de la característica observada, b el número de observaciones obtenidas de una categoría y r el número de observaciones obtenidas de la otra categoría (Freixa, Guàrdia, Honrubia, y Perú, 1998). Así pues para la situación que nos ocupa n es igual a M_1 (número total de recaídas), b es igual a N_1 (número total de expuestos) y r es igual a N_0 (número total de no expuestos), y por tanto la media y la varianza bajo la hipótesis nula son iguales a:

$$\mu = \frac{M_1 N_1}{N_1 + N_0} = \frac{M_1 N_1}{T}$$

$$\sigma^2 = \frac{M_1 N_1 N_0 (N_1 + N_0 - M_1)}{(N_1 + N_0)^2 (N_1 + N_0 - 1)} = \frac{M_1 M_0 N_1 N_0}{T^2 (T - 1)}$$

que son los valores de la media y la varianza bajo la H_0 en la fórmula asintótica de χ .

4.2.- ESTIMACIÓN PUNTUAL DE LAS MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y EFECTO.

En este apartado se realizará el desarrollo de la estimación puntual de las diferentes medidas de asociación (efecto absoluto y razón de tasas o riesgo relativo) y de efecto (proporción atribuible entre expuestos y en el total de la población o fracción prevenida entre expuestos y en el total de la población) derivadas a partir de las densidades de incidencia de las recaídas entre expuestos y no expuestos (datos de tiempo en riesgo) y de las incidencias acumuladas de las recaídas entre expuestos y no expuestos (datos de riesgo), por tanto al igual que en el apartado anterior se debe diferenciar entre el hecho de trabajar con datos de tiempo en riesgo del hecho de trabajar con datos de riesgo.

4.2.1.- Datos de seguimiento (tiempo en riesgo).

- **Efecto Absoluto (EA):** El efecto absoluto es la diferencia de la medida de frecuencia del trastorno en cuestión entre el grupo de expuestos y el de no expuestos al factor de exposición. En caso de que el factor de exposición sea un factor de riesgo el efecto absoluto será mayor que 0, si es un factor de protección el efecto absoluto será menor de 0 y si no hay relación entre el factor de exposición y las recaídas el efecto absoluto será igual a 0. Esta medida nos da una idea del exceso de riesgo en el grupo de expuestos, ya que si en el grupo de no expuestos aparecen sujetos que padecen recaídas, no todas las recaídas aparecidas en el grupo de expuestos son debidas al factor de exposición bajo estudio, y por ello se resta la medida de frecuencia de las recaídas entre no expuestos, algunos autores la han denominado también riesgo atribuible (Jenicek y Cléroux, 1987, Kahn y Sempos, 1989,...).

Por tanto para el estudio de las recaídas a partir de los indicadores globales propuestos la estimación puntual del efecto absoluto queda definida mediante la fórmula siguiente:

$$EA = DI_{R1} - DI_{R0}$$

- **Razón de Tasas (RT):** Ahora bien, el efecto absoluto es una medida poco específica, porque a partir de ella no podemos saber si el factor de exposición bajo estudio es importante o no en relación al estudio de las recaídas. La razón de tasas (RT) nos informa mejor acerca de la magnitud de la asociación, ya que es la razón entre la densidad de incidencia de las recaídas entre los expuestos y la densidad de incidencia de las recaídas entre los no expuestos al factor de exposición. En el caso que el factor de exposición sea un factor de riesgo la razón de tasas es superior a 1 (la velocidad de propagación de las recaídas es superior entre los expuestos que entre los no expuestos), si el factor de exposición es un factor protector la razón de tasas será inferior a 1 (la velocidad de propagación de las recaídas es inferior en los expuestos que en los no expuestos), y en el caso de que no haya relación entre el factor de exposición y las recaídas la razón de tasas es igual a 1 (la velocidad de propagación de las recaídas es igual entre expuestos que entre no expuestos).

La fórmula de cálculo de la razón de tasas para las densidades de incidencia de las recaídas entre expuestos y no expuestos globales es:

$$RT = \frac{DI_{R1}}{DI_{R0}}$$

- **Proporción Atribuible (PA):** Nos proporciona información acerca del impacto del factor de exposición, es decir nos indica la proporción de recaídas nuevas que pueden ser atribuidas a la exposición, por tanto es una medida que sólo se podrá obtener cuando el factor de exposición sea un factor de riesgo. Se debe diferenciar entre la proporción atribuible en expuestos y la proporción atribuible en el total de sujetos de la población.

- **Entre Expuestos (PA_E):** La proporción atribuible entre expuestos es la diferencia entre la densidad de incidencia de las recaídas entre los expuestos y la densidad de incidencia de las recaídas entre los no expuestos (recaídas atribuibles al factor de riesgo bajo estudio en el grupo de expuestos) dividida por la densidad de incidencia de las recaídas entre expuestos, obteniéndose de esta manera la proporción de recaídas aparecidas entre el grupo de expuestos que son debidas al hecho de estar expuestos al factor de riesgo bajo estudio. La fórmula de cálculo queda expresada como:

$$PA_E = \frac{DI_{R1} - DI_{R0}}{DI_{R1}} = \frac{RT - 1}{RT}$$

- **En el Total (PA_T):** La proporción atribuible en el total de la población es la diferencia entre la densidad de incidencia de las recaídas total y la densidad de incidencia de las recaídas entre los no expuestos (recaídas atribuibles al factor de riesgo en el total de la población) dividida por la densidad de incidencia de las recaídas total, obteniéndose de esta manera la proporción de recaídas nuevas en el total de la población que son atribuibles al hecho de estar expuestos al factor de riesgo. Por tanto la fórmula de cálculo de la proporción atribuible en el total de la población es:

$$PA_T = \frac{DI_{RT} - DI_{RO}}{DI_{RT}}$$

En donde DI_{RT} se puede expresar como:

$$DI_{RT} = p DI_{R1} + (1 - p) DI_{R0}$$

$$\text{donde } p = \frac{N_1}{N_1 + N_0} \text{ (ver tabla 4.1)}$$

ya que:

$$\begin{aligned} DI_{RT} &= p DI_{R1} + (1 - p) DI_{R0} = \frac{N_1}{N_1 + N_0} DI_{R1} + \frac{N_0}{N_1 + N_0} DI_{R0} = \\ &= \frac{N_1}{N_1 + N_0} \cdot \frac{a}{N_1} + \frac{N_0}{N_1 + N_0} \cdot \frac{b}{N_0} = \\ &= \frac{a}{N_1 + N_0} + \frac{b}{N_1 + N_0} = \frac{M_1}{T} \end{aligned}$$

fórmula equivalente a la fórmula para el estudio de un único episodio del trastorno (Kleinbaum, Kupper i Morgenstern, 1982)

Sustituyendo el valor de la densidad de incidencia de las recaídas total en la fórmula de la proporción atribuible en el total de la población obtenemos la fórmula de cálculo para la proporción atribuible en el total de la población:

$$\begin{aligned} PA_T &= \frac{DI_{RT} - DI_{R0}}{DI_{RT}} = \frac{pDI_{R1} + (1-p)DI_{R0} - DI_{R0}}{pDI_{R1} + (1-p)DI_{R0}} = \\ &= \frac{pDI_{R1} + DI_{R0} - pDI_{R0} - DI_{R0}}{pDI_{R1} + (1-p)DI_{R0}} = \frac{p(RT-1)}{pRT+1-p} = \frac{p(RT-1)}{p(RT-1)+1} \end{aligned}$$

Una fórmula equivalente es:

$$PA_T = p_1 PA_E$$

donde p_1 es la proporción de expuestos entre todas las nuevas recaídas, por tanto $p_1 = a / (a + b)$

ya que:

$$PA_T = \frac{p (RT - 1)}{p (RT - 1) + 1} = \frac{\frac{N_1}{N_1 + N_0} (RT - 1)}{\frac{N_1}{N_1 + N_0} (RT - 1) + 1} =$$

$$\frac{N_1 (RT - 1)}{N_1 (RT - 1) + N_1 + N_0} = \frac{N_1 (RT - 1)}{N_1 RT - N_1 + N_1 + N_0} = \frac{N_1 (RT - 1)}{N_1 RT + N_0}$$

como que N_1 es igual a a / DI_{R1} y N_0 es igual a b / DI_{R0} sustituyendo estos valores en la fórmula anterior tenemos:

$$\rightarrow \frac{\frac{a}{DI_{R1}} \left(\frac{DI_{R1}}{DI_{R0}} - 1 \right)}{\frac{a}{DI_{R1}} \frac{DI_{R1}}{DI_{R0}} + \frac{b}{DI_{R0}}} = \frac{\frac{a}{DI_{R0}} - \frac{a}{DI_{R1}}}{\frac{a+b}{DI_{R0}}} = \frac{DI_{R0} \left(\frac{a}{DI_{R0}} - \frac{a}{DI_{R1}} \right)}{DI_{R0} \left(\frac{a+b}{DI_{R0}} \right)} = \frac{a - \frac{a DI_{R0}}{DI_{R1}}}{a+b}$$

$$\frac{a}{a+b} \left(1 - \frac{DI_{R0}}{DI_{R1}} \right) = \frac{a}{a+b} \left(\frac{DI_{R1} - DI_{R0}}{DI_{R1}} \right) = \frac{a}{a+b} \left(\frac{RT - 1}{RT} \right) = p_1 PA_E$$

Como ya se ha dicho en el capítulo 2, en el artículo de Park de 1981 sobre la proporción atribuible para eventos recurrentes, se propone una ligera modificación de la proporción

atribuible total para una sola ocurrencia del trastorno incluyendo la variabilidad del intervalo, expresada como el promedio de tiempo entre dos eventos sucesivos para expuestos y para no expuestos, ya que considera que la magnitud del evento queda determinada no sólo por la razón de tasas sino que también por la longitud del período de incubación o inducción del factor de exposición entre dos eventos sucesivos entre los expuestos. No obstante esta propuesta de Park, consideramos que es más adecuado el indicador propuesto en nuestro caso para la proporción atribuible total ya que el período de inducción es un elemento a tener en cuenta incluso en el estudio de una única ocurrencia del trastorno, por tanto si se considera que en el momento de la aparición de la recaída aun no se ha cumplido el tiempo necesario para el transcurso del periodo de inducción y de latencia para la detección de la recaída, se deberá considerar que el sujeto no estaba expuesto al factor de riesgo en esa recaída, o si cuando se detecta la recaída este momento está muy alejado del momento en que debería haber aparecido teniendo en cuenta el periodo de inducción y de latencia del factor de riesgo se deberá considerar que el sujeto ya no está expuesto al factor de riesgo para la recaída en cuestión y por tanto lo clasificaremos entre los no expuestos.

- **Fracción Prevenida (FP):** Al igual que la medida anterior es una medida de impacto potencial, pero en este caso nos informa de la proporción de recaídas nuevas que aparecerían si el factor de protección no estuviera presente, por tanto sólo se obtendrá en el caso de que el factor de exposición sea un factor de protección ($DI_{R1} < DI_{R0}$). Como en el caso anterior debemos diferenciar entre la fracción prevenida en los expuestos y la fracción prevenida en el total de la población estudiada.

- **Entre Expuestos (FP_E):** La fracción prevenida en expuestos es la diferencia entre la densidad de incidencia de las recaídas entre los no expuestos al factor de protección y la densidad de incidencia de las recaídas entre los si expuestos al factor de protección (riesgo atribuible) dividida por la densidad de incidencia de las recaídas entre los no expuestos al factor de protección, obteniéndose la proporción de sujetos que hubieran recaído entre el grupo de expuestos si no hubieran estado expuestos al factor de protección. La fórmula de cálculo queda expresada como:

$$FP_E = \frac{DI_{R0} - DI_{R1}}{DI_{R0}} = 1 - RT$$

- En el Total (FP_T): La fracción prevenida en el total de la población estudiada es la diferencia entre la densidad de incidencia de las recaídas en los no expuestos al factor de protección y la densidad de incidencia de las recaídas en el total de sujetos (riesgo atribuible) dividida por la densidad de incidencia de las recaídas entre los no expuestos, obteniéndose la proporción de sujetos que hubieran recaído en el total de la población si no hubieran estado expuestos al factor de protección. La fórmula de cálculo de la fracción prevenida total queda expresada como:

$$FP_T = \frac{DI_{R0} - DI_{RT}}{DI_{R0}}$$

Si sustituimos la densidad de incidencia de las recaídas total por la fórmula de cálculo

$$DI_{RT} = p DI_{R1} + (1 - p) DI_{R0}$$

$$\text{donde } p = \frac{N_1}{N_1 + N_0} \text{ (ver tabla 4.1)}$$

al igual que hemos realizado en el caso de la proporción atribuible obtenemos la fórmula de cálculo de la fracción prevenida de las recaídas total:

$$FP_T = \frac{DI_{R0} - DI_{RT}}{DI_{R0}} = \frac{DI_{R0} - \frac{N_1}{N_1 + N_0} DI_{R1} - \frac{N_0}{N_1 + N_0} DI_{R0}}{DI_{R0}} =$$

$$\frac{DI_{R0} \left(1 - \frac{N_0}{N_1 + N_0}\right) - DI_{R1} \left(\frac{N_1}{N_1 + N_0}\right)}{DI_{R0}} = \frac{DI_{R0} \left(\frac{N_1}{N_1 + N_0}\right) - DI_{R1} \left(\frac{N_1}{N_1 + N_0}\right)}{DI_{R0}} =$$

$$\frac{N_1}{N_1 + N_0} \left(\frac{DI_{R0}}{DI_{R0}} - \frac{DI_{R0}}{DI_{R1}}\right) = p (1 - RT)$$

Una fórmula equivalente de cálculo es:

$$FP_T = \frac{p_1 (1 - RT)}{p_1 (1 - RT) + RT}$$

donde p_1 es la proporción de expuestos entre todas las nuevas recaídas, por tanto
 $p_1 = a / (a + b)$

ya que:

$$\begin{aligned}
 FP_T &= \frac{p_1 (1 - RT)}{p_1 (1 - RT) + RT} = \frac{\left(\frac{a}{a+b}\right) \left(1 - \frac{DI_{R1}}{DI_{R0}}\right)}{\left(\frac{a}{a+b}\right) \left(1 - \frac{DI_{R1}}{DI_{R0}}\right) + \frac{DI_{R1}}{DI_{R0}}} = \\
 &= \frac{\left(\frac{a}{a+b}\right) \left(\frac{DI_{R0} - DI_{R1}}{DI_{R0}}\right)}{\left(\frac{a}{a+b}\right) \left(\frac{DI_{R0} - DI_{R1}}{DI_{R0}}\right) + \left(\frac{a+b}{a+b}\right) \frac{DI_{R1}}{DI_{R0}}} = \frac{a DI_{R0} - a DI_{R1}}{a DI_{R0} - a DI_{R1} + a DI_{R1} + b DI_{R1}} = \\
 &= \frac{a DI_{R0} - a DI_{R1}}{a DI_{R0} + b DI_{R1}} = \frac{a \left(\frac{b}{N_0} - \frac{a}{N_1}\right)}{a \frac{b}{N_0} + b \frac{a}{N_1}} = \frac{DI_{R0} - DI_{R1}}{DI_{R0} + \frac{b}{N_1}} = \frac{1 - RT}{1 + \frac{b}{N_1 DI_{R0}}} = \frac{1 - RT}{1 + \frac{b}{N_1 \frac{b}{N_0}}} = \\
 &= \frac{1 - RT}{1 + \frac{N_0}{N_1}} = \frac{1 - RT}{\frac{N_1 + N_0}{N_1}} = \frac{N_1}{N_1 + N_0} (1 - RT) = p (1 - RT)
 \end{aligned}$$

4.2.2.- Datos de riesgo.

En caso de trabajar con datos de riesgo la derivación de las medidas es exactamente igual que en la situación anterior (datos de tiempo en riesgo), con la salvedad de que se trabaja con las incidencias acumuladas de las recaídas y no con las densidades de incidencia de las recaídas.

- Efecto Absoluto (EA):

$$EA = IA_{R1} - IA_{R0}$$

- Riesgo Relativo (RR):

$$RR = \frac{IA_{R1}}{IA_{R0}}$$

- Proporción Atribuible (PA):

- Entre Expuestos (PA_E):

$$PA_E = \frac{IA_{R1} - IA_{R0}}{IA_{R1}} = \frac{RR - 1}{RR}$$

- En el Total (PA_T):

$$PA_T = \frac{IA_{RT} - IA_{R0}}{IA_{RT}} = \frac{p(RR-1)}{p(RR-1)+1}$$

$$\text{donde } p = \frac{N_1}{N_1 + N_0} \text{ (ver tabla 4.2)}$$

Una fórmula equivalente es:

$$PA_T = p_1 PA_E$$

donde p_1 es la proporción de expuestos entre todas las nuevas recaídas, por tanto

$$p_1 = a / (a + b)$$

El desarrollo de estas fórmulas es el mismo que el realizado en el caso de datos de tiempo en riesgo (densidades de incidencia) con la única salvedad de que en este caso estamos trabajando con datos de riesgo y por tanto con incidencias acumuladas de las recaídas.

- **Fracción Prevenida (FP):**

- Entre Expuestos (FP_E):

$$FP_E = \frac{IA_{R0} - IA_{R1}}{IA_{R0}} = 1 - RR$$

- En el Total (FP_T):

$$FP_T = \frac{IA_{R0} - IA_{RT}}{IA_{R0}} = p (1 - RR)$$

$$\text{donde } p = \frac{N_1}{N_1 + N_0} \text{ (ver tabla 4.2)}$$

Una fórmula equivalente de cálculo es:

$$FP_T = \frac{p_1 (1 - RR)}{p_1 (1 - RR) + RR}$$

donde p_1 es la proporción de expuestos entre todas las nuevas recaídas, por tanto $p_1 = a / (a + b)$

La derivación de las fórmulas anteriores es exactamente igual a la realizada con datos de tiempo en riesgo con la salvedad de que en este caso trabajamos con datos de riesgo y por tanto con las incidencias acumuladas de las recaídas al igual que pasaba con la proporción atribuible total.

4.3.- ESTIMACIÓN POR INTERVALO DE CONFIANZA DE LAS MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y EFECTO DERIVADAS.

En el caso de la evaluación de la relación entre un factor de exposición y de la aparición del trastorno bajo estudio son diferentes las propuestas existentes para el cálculo del intervalo de confianza. Por una parte tenemos la estimación exacta de los intervalos de confianza para las diferentes medidas de asociación y por otra existen diferentes aproximaciones a la estimación exacta. Rothman (1986) presenta el proceso de la estimación exacta del intervalo de confianza de la razón de tasas y del riesgo relativo a partir de la distribución binomial y de la distribución hipergeométrica respectivamente, pero tanto en un caso como en otro la obtención del intervalo de confianza implica un proceso de resolución iterativo, el cual conlleva un gran número de operaciones a realizar, dificultoso de llevar a cabo si no se dispone de un programa para realizarlo, y más aún, si el número de casos expuestos nuevos es pequeño en relación al número de casos totales nuevos. Este autor señala que el cálculo del intervalo de confianza exacto para el efecto absoluto, ya sea con datos de tiempo en riesgo o con datos de riesgo, implica un mayor número de operaciones que en el caso de la razón de tasas o del riesgo relativo, ya que tanto en un caso como en el otro se deberían obtener a partir de un modelo dos-binomial (los casos expuestos y los casos no expuestos ocurren independientemente). En contrapartida, para todas las medidas, existen propuestas del cálculo del intervalo de confianza aproximado, así por ejemplo Jenicek y Cléroux (1987) para todas las medidas de asociación y efecto proponen el cálculo del intervalo de confianza a partir de los límites basados en el test; Kahn (1983) y Kahn y Sempos (1989) proponen el cálculo del intervalo de confianza a partir de la distribución de Poisson en caso de que las incidencias acumuladas sean inferiores a 0.10 para el riesgo relativo; Walter (1976) y Walter (1978) propone una fórmula específica para el cálculo del intervalo de confianza de la proporción atribuible total; Kleinbaum, Kupper y Morgenstern (1982) proponen el cálculo de los intervalos de confianza a partir de los límites basados en el test o para medidas de diferencia calculando la varianza de dos diferencias o para el riesgo relativo obteniendo la varianza a partir de series de Taylor; Daly (1998) propone la obtención del intervalo de confianza de la proporción atribuible total a partir del método de sustitución...

En este apartado se plantea la obtención de los intervalos de confianza aproximados de las medidas de asociación y de efecto de las recaídas a partir de la extrapolación del caso del estudio de una única ocurrencia del trastorno. No se propone la obtención de los límites de confianza exactos por la dificultad de cómputo a la hora de su obtención en un trabajo aplicado.

Al igual que en todo el capítulo se deberá diferenciar el hecho de trabajar con datos de tiempo en riesgo del hecho de trabajar con datos de riesgo, ya que las derivaciones realizadas y en consecuencia las fórmulas de cálculo de las varianzas son diferentes.

4.3.1.- Datos de seguimiento (tiempo en riesgo).

- **Efecto Absoluto (EA):** Como ya se ha dicho el efecto absoluto es una medida de diferencia, por lo que el efecto absoluto es una función lineal de dos variables independientes (DI_{R1} y DI_{R0}), en estos casos la varianza de una diferencia es igual a la suma de las varianzas de cada elemento (Fleiss, 1981), por lo que la varianza del efecto absoluto es:

$$\sigma^2(EA) = \sigma^2(DI_{R1}) + \sigma^2(DI_{R0}) = \frac{DI_{R1}}{N_1} + \frac{DI_{R0}}{N_0} = \frac{a}{N_1^2} + \frac{b}{N_0^2}$$

ya que la varianza de una densidad de incidencia es igual a la densidad de incidencia dividida por el tiempo en riesgo (ver capítulo 2).

y en consecuencia el intervalo de confianza se obtiene como:

$$IC \Rightarrow EA \pm z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{a}{N_1^2} + \frac{b}{N_0^2}}$$

Con respecto a la fórmula a partir de los límites basados en el test la forma de cálculo del IC es:

$$IC \Rightarrow EA \cdot (1 \pm z_{\alpha/2} / \chi)$$

en donde χ es el valor de la prueba de hipótesis asintótica

- **Razón de Tasas (RT):** Como la razón de tasas no es una medida de diferencia la varianza de la razón de tasas no se puede obtener igual que en el caso anterior, pero si que se puede obtener una aproximación de la varianza de la razón de tasas a partir de las series de Taylor (Kleinbaum, Kupper y Morgenstern, 1982). La razón de tasas sigue una distribución asimétrica, por lo que para calcular el intervalo de confianza es mejor trabajar con el logaritmo neperiano de la razón de tasas [$\ln (RT)$] y no con la estimación directa. Por lo que el intervalo de confianza se obtendrá a partir de la siguiente fórmula una vez deseche la transformación:

$$IC \Rightarrow RT \cdot \exp \left[\pm z_{\alpha/2} \sqrt{\sigma^2 (\ln RT)} \right]$$

La varianza del $\ln (RT)$ es igual a la varianza del $\ln (DI_{R1})$ mas la varianza del $\ln (DI_{R0})$, ya que el logaritmo neperiano de un cociente es igual a la diferencia de los logaritmos neperianos del dividendo y el divisor.

Para obtener la varianza de los logaritmos neperianos de las densidades de incidencia de las recaídas en expuestos y en no expuestos se puede realizar a partir de la aplicación de una serie de Taylor de primer orden. Para dos variables aleatorias X e Y en las que Y es función de X [$Y = F(X)$] la varianza de Y es aproximadamente:

$$\sigma^2 (Y) \approx [df(\hat{\mu}_X) / dX]^2 \sigma^2 (X)$$

donde $df(\hat{\mu}) / dX$ es la derivada de $f(X)$ respecto de X. En nuestro caso si $Y = \ln (DI_{R1})$ y $X = DI_{R1}$ la derivada del $\ln (DI_{R1})$ respecto de DI_{R1} es igual a $1 / DI_{R1}$ y por tanto la varianza del $\ln (DI_{R1})$ es:

$$\sigma^2 (\ln (DI_{R1})) \approx \left(\frac{1}{DI_{R1}} \right)^2 \cdot \sigma^2 (DI_{R1}) = \frac{1}{DI_{R1}^2} \cdot \frac{DI_{R1}}{N_1} = \frac{1}{DI_{R1} N_1} = \frac{1}{a}$$

y la varianza de la densidad de incidencia de las recaídas entre los no expuestos se obtendría exactamente igual:

$$\sigma^2 (\ln (DI_{R0})) \approx \left(\frac{1}{DI_{R0}} \right)^2 \cdot \sigma^2 (DI_{R0}) = \frac{1}{DI_{R0}^2} \cdot \frac{DI_{R0}}{N_0} = \frac{1}{DI_{R0} N_0} = \frac{1}{b}$$

en consecuencia la varianza del logaritmo neperiano de la razón de tasas es igual a:

$$\sigma^2(\ln(RT)) = \sigma^2(\ln(DI_{R1})) + \sigma^2(\ln(DI_{R0})) \approx \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

Y la aproximación del cálculo del IC a partir de los límites basados en el test es:

$$IC \Rightarrow RT^{(1 \pm z_{\alpha/2} / \chi)}$$

en donde χ es el valor de la prueba de hipótesis asintótica

- **Proporción Atribuible (PA):** En el caso de la proporción atribuible, la obtención de los intervalos de confianza, ya sea para la proporción atribuible en los expuestos como para la proporción atribuible total, es más sencilla, ya que se pueden obtener a partir del método de sustitución (Daly, 1998), ya que tanto una como otra son función de la razón de tasas, por lo que una vez obtenidos el límite inferior (RT_i) y el límite superior (RT_s) de la razón de tasas, estos se pueden substituir en las fórmulas de cálculo de la proporción atribuible (en expuestos o en el total) y tendremos los límites de confianza de las proporciones atribuibles¹.

$$IC(PA_E) \Rightarrow \frac{RT_i - 1}{RT_i} \div \frac{RT_s - 1}{RT_s}$$

$$IC(PA_T) \Rightarrow \frac{p(RT_i - 1)}{p(RT_i - 1) + 1} \div \frac{p(RT_s - 1)}{p(RT_s - 1) + 1}$$

Y la aproximación del cálculo del IC a partir de los límites basados en el test es:

$$IC \Rightarrow 1 - (1 - PA_*)^{(1 \pm z_{\alpha/2} / \chi)}$$

en donde χ es el valor de la prueba de hipótesis asintótica

¹ Cabe señalar el hecho de que Daly (1999) puntualice que el método de sustitución es débil para la obtención del intervalo de confianza de la proporción atribuible total como respuesta a Greenland (1999) y Newcombe (1999) que señalan que en este caso además de la variabilidad de la medida de asociación se debe tener en cuenta también la variabilidad en la prevalencia de la exposición. Este comentario, se hace extensible a la fracción prevenida total, así como, para estas dos medidas en el caso de trabajar con datos de riesgo (incidencia acumulada).

- **Fracción Prevenida (FP):** Al igual que la medida anterior los intervalos de confianza para la fracción prevenida en expuestos y la fracción prevenida total se pueden obtener por el método de sustitución, ya que estas medidas son también función de la razón de tasas

$$IC (FP_E) \Rightarrow 1 - RT_i \div 1 - RT_s$$

$$IC (FP_T) \Rightarrow \frac{p_1 (1 - RT_i)}{p_1 (1 - RT_i) + RT_i} \div \frac{p_1 (1 - RT_s)}{p_1 (1 - RT_s) + RT_s}$$

Y la aproximación del cálculo del IC a partir de los límites basados en el test es:

$$IC \Rightarrow 1 - (1 - FP_s)^{(1 \pm z_{\alpha/2} / \chi)}$$

en donde χ es el valor de la prueba de hipótesis asintótica

4.3.2.- Datos de riesgo.

En el caso de trabajar con datos de riesgo la derivación de los intervalos de confianza es igual que para datos de tiempo en riesgo con la diferencia de que en este caso trabajamos con las incidencias acumuladas de las recaídas en expuestos y en no expuestos y por tanto hay ligeras diferencias en la obtención de las varianzas para las diferentes medidas, por lo que a continuación se presenta un breve esquema de como obtener las varianzas para cada medida y los intervalos de confianza adecuados.

- **Efecto Absoluto (EA):**

$$\sigma^2(EA) = \sigma^2(IA_{R1}) + \sigma^2(IA_{R0}) = \frac{IA_{R1} (1 - IA_{R1})}{N_1} + \frac{IA_{R0} (1 - IA_{R0})}{N_0} =$$

$$\frac{a (N_1 - a)}{N_1^3} + \frac{b (N_0 - b)}{N_0^3}$$

ya que la varianza de una incidencia acumulada es igual a la incidencia acumulada por uno menos la incidencia acumulada y todo ello dividido por el número de sujetos observados (ver capítulo 2).

y en consecuencia el intervalo de confianza se obtiene como:

$$IC \Rightarrow EA \pm z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{a(N_1 - a)}{N_1^3} + \frac{b(N_0 - b)}{N_0^3}}$$

Con respecto a la fórmula a partir de los límites basados en el test la forma de cálculo del IC es:

$$IC \Rightarrow EA \cdot (1 \pm z_{\alpha/2} / \chi)$$

en donde χ es el valor de la prueba de hipótesis asintótica

- Riesgo Relativo (RR):

$$IC \Rightarrow RR \cdot \exp\left[\pm z_{\alpha/2} \sqrt{\sigma^2(\ln(RR))}\right]$$

Si aplicamos las series de Taylor de primer orden la varianza de la incidencia acumulada de las recaídas en expuestos es:

$$\sigma^2(\ln(IA_{R1})) \approx \left(\frac{1}{IA_{R1}}\right)^2 \cdot \sigma^2(IA_{R1}) = \frac{1}{IA_{R1}^2} \cdot \frac{IA_{R1}(1-IA_{R1})}{N_1} = \frac{(1-IA_{R1})}{N_1 IA_{R1}}$$

y la varianza de la incidencia acumulada de las recaídas entre los no expuestos se obtendría exactamente igual:

$$\sigma^2(\ln(IA_{R0})) \approx \left(\frac{1}{IA_{R0}}\right)^2 \cdot \sigma^2(IA_{R0}) = \frac{1}{IA_{R0}^2} \cdot \frac{IA_{R0}(1-IA_{R0})}{N_0} = \frac{(1-IA_{R0})}{N_0 IA_{R0}}$$

en consecuencia la varianza del logaritmo neperiano del riesgo relativo es igual a:

$$\sigma^2(\ln(RR)) = \sigma^2(\ln(IA_{R1})) + \sigma^2(\ln(IA_{R0})) \approx \frac{1-IA_{R1}}{N_1 IA_{R1}} + \frac{1-IA_{R0}}{N_0 IA_{R0}} = \frac{c}{aN_1} + \frac{d}{bN_0}$$

Y la aproximación del cálculo del IC a partir de los límites basados en el test es:



$$IC \Rightarrow RR^{(1 \pm z_{\alpha/2} / \chi)}$$

en donde χ es el valor de la prueba de hipótesis asintótica

- Proporción Atribuible (PA):

$$IC(PA_E) \Rightarrow \frac{RR_i - 1}{RR_i} \div \frac{RR_s - 1}{RR_s}$$

$$IC(PA_T) \Rightarrow \frac{p(RR_i - 1)}{p(RR_i - 1) + 1} \div \frac{p(RR_s - 1)}{p(RR_s - 1) + 1}$$

Y la aproximación del cálculo del IC a partir de los límites basados en el test es:

$$IC \Rightarrow 1 - (1 - PA_*)^{(1 \pm z_{\alpha/2} / \chi)}$$

en donde χ es el valor de la prueba de hipótesis asintótica

- Fracción Prevenida (FP):

$$IC(FP_E) \Rightarrow 1 - RR_i \div 1 - RR_s$$

$$IC (FP_T) \Rightarrow \frac{p_1 (1 - RR_i)}{p_1 (1 - RR_i) + RR_i} \div \frac{p_1 (1 - RR_s)}{p_1 (1 - RR_s) + RR_s}$$

Y la aproximación del cálculo del IC a partir de los límites basados en el test es:

$$IC \Rightarrow 1 - (1 - FP_*)^{(1 \pm z_{\alpha/2} / \chi)}$$

en donde χ es el valor de la prueba de hipótesis asintótica



4.4.- MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y DE EFECTO PARA EL ESTUDIO DE CADA RECAÍDA POR SEPARADO.

El cálculo de las medidas del efecto para cada una de las recaídas se realizaría exactamente igual que si se estudiara la relación entre la aparición del trastorno y el factor de exposición. A modo de esquema en las tablas 4.3 y 4.4 se muestra como se procedería en la obtención de las medidas de asociación y efecto para una recaída j cualquiera diferenciando el caso de trabajar con datos de tiempo en riesgo (tabla 4.3) del caso de trabajar con datos de riesgo (tabla 4.4).

Datos de seguimiento (tiempo en riesgo):

Cuadro resumen de datos:

	Expuestos	No Expuestos	Total
Recaída j	$a_j = n_{j1}$	$b_j = n_{j0}$	$M_{j1} = n_j$
Tiempo en Riesgo	$N_{j1} = TR_{j1}$	$N_{j0} = TR_{j0}$	$T_j = TR_j$

- Efecto Absoluto:

$$EA_j = DI_{j1} - DI_{j0} \quad IC \rightarrow EA_j \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{a_j}{N_{j1}^2} + \frac{b_j}{N_{j0}^2}}$$

- Razón de Tasas:

$$RT_j = \frac{DI_{j1}}{DI_{j0}} \quad IC \rightarrow RT_j \cdot \exp\left(\pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{a_j} + \frac{1}{b_j}}\right)$$

- Proporción Atribuible en Expuestos:

$$PA_{E_j} = \frac{RT_j - 1}{RT_j} \quad IC \rightarrow \frac{RT_{ji} - 1}{RT_{ji}} \div \frac{RT_{js} - 1}{RT_{js}}$$

- Proporción Atribuible en el Total:

$$PA_{T_j} = p_1 \cdot PA_{E_j} \quad IC \rightarrow p_1 \frac{RT_{ji} - 1}{RT_{ji}} \div p_1 \frac{RT_{js} - 1}{RT_{js}}$$

- Fracción Prevenida en Expuestos:

$$FP_{E_j} = 1 - RT_j \quad IC \rightarrow 1 - RT_{ji} \div 1 - RT_{js}$$

- Fracción Prevenida en el Total:

$$FP_{T_j} = p (1 - RT_j) \quad IC \rightarrow p (1 - RT_{ji}) \div p (1 - RT_{js})$$

Tabla 4.3.- Cuadro resumen de la estimación de las medidas de asociación y efecto para la recaída j a partir de datos de tiempo en riesgo.

Datos de Riesgo (incidencias acumuladas):

Cuadro resumen de datos:

	Expuestos	No Expuestos	Total
Recaída j	$a_j = n_{j1}$	$b_j = n_{j0}$	$M_{j1} = n_j$
No Recaídas en j	$c_j = N_1 - a_j = n_{j-1,1} - n_{j1}$	$d_j = N_0 - b_j = n_{j-1,0} - n_{j0}$	$M_{j0} = T_j - M_{j1} = n_{j-1} - n_j$
Total	$N_1 = n_{j-1,1}$	$N_0 = n_{j-1,0}$	$T_j = n_{j-1}$

- Efecto Absoluto:

$$EA_j = IA_{j1} - IA_{j0} \quad IC \rightarrow EA_j \pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{a_j (N_{j1} - a_j)}{N_{j1}^3} + \frac{b_j (N_{j0} - b_j)}{N_{j0}^3}}$$

- Riesgo Relativo:

$$RR_j = \frac{IA_{j1}}{IA_{j0}} \quad IC \rightarrow RR_j \cdot \exp\left(\pm z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{c_j}{a_j N_{j1}} + \frac{d_j}{b_j N_{j0}}}\right)$$

- Proporción Atribuible en Expuestos:

$$PA_{Ej} = \frac{RR_j - 1}{RR_j} \quad IC \rightarrow \frac{RR_{ji} - 1}{RR_{ji}} \div \frac{RR_{js} - 1}{RR_{js}}$$

<p>- Proporción Atribuible en el Total:</p> $PA_{Tj} = p_1 \cdot PA_{Ej}$	$IC \rightarrow p_1 \frac{RR_{ji} - 1}{RR_{ji}} \div p_1 \frac{RR_{js} - 1}{RR_{js}}$
<p>- Fracción Prevenida en Expuestos:</p> $FP_{Ej} = 1 - RR_j$	$IC \rightarrow 1 - RR_{ji} \div 1 - RR_{js}$
<p>- Fracción Prevenida en el Total:</p> $FP_{Tj} = p (1 - RR_j)$	$IC \rightarrow p (1 - RR_{ji}) \div p (1 - RR_{js})$

Tabla 4.4.- Cuadro resumen de la estimación de las medidas de asociación y efecto para la recaída j a partir de datos de riesgo.

En caso de que estas medidas o algunas de ellas fueran diferentes a través de las recaídas no sería adecuado calcular las medidas del efecto para el índice global, sino que sería conveniente interpretar estas medidas para cada recaída por separado.

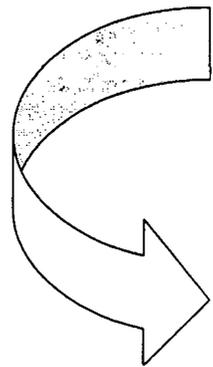
La comparación de las medidas de asociación y de efecto a través de las diferentes recaídas se puede hacer a partir de la comparación de sus intervalos de confianza si son de igual amplitud. Si los intervalos de confianza a través de las recaídas están solapados entre sí diremos que la medida en cuestión es igual para todas las recaídas y por tanto es adecuado utilizar la medida de asociación global planteada en el apartado 4.2, ahora bien si los intervalos de confianza no están solapados entonces se deberá interpretar la medida en cuestión para cada recaída por separado. En el caso de que los intervalos de confianza no sean de igual amplitud, nos ayudaremos de las diferencias observadas en las estimaciones puntuales, pero en este caso

las conclusiones a las que podamos llegar estarán sometidas a conjeturas (Freixa, Guàrdia, Honrubia y Però, 1998).

Como se ha comentado con anterioridad, para poder estudiar las diferencias de las razones de tasas a través de las diferentes recaídas nos podemos ayudar de la construcción de diagramas de caja para los casos aparecidos entre los episodios en los que el sujeto estaba expuesto y en los que el sujeto no estaba expuesto por separado para cada recaída.

Si llegamos a la conclusión que las diferentes medidas son iguales entre sí a través de todas las recaídas además de poder utilizar las medidas obtenidas a partir de los índices globales de las recaídas sería también factible aplicar el método 'Bootstrap' de estimación robusta para obtener una estimación global de las diferentes medidas, considerando la medida en cuestión obtenida para cada recaída como un elemento constitutivo de la muestra inicial a partir de la que se generarán nuevas muestras para el cálculo del índice global (para mayor información sobre esta técnica ver Efron, 1979; Diaconis y Efron, 1983; Efron, 1988; Freixa, Salafranca, Guàrdia, Ferrer y Turbany, 1992 entre otros).

Capítulo 5



CAPÍTULO 5.- ANÁLISIS EMPÍRICO DE LAS MEDIDAS DE ASOCIACIÓN Y DE EFECTO.

En este capítulo se pretende realizar una evaluación de la bondad de las medidas de asociación y del efecto derivadas en el capítulo anterior sobre el estudio de las recaídas, recaída a recaída y a nivel de indicadores globales, ya que son estos últimos los que suponen una innovación respecto a lo que se viene realizando en epidemiología.

Tal como se ha desarrollado en el capítulo precedente, las medidas de asociación y efecto derivadas, dependen básicamente de la densidad de incidencia y de la incidencia acumulada entre los sujetos expuestos y los sujetos no expuestos al factor de exposición en cada recaída (sólo se han derivado para el caso de trabajar con dos niveles del factor de exposición), por lo que los indicadores de relación entre el hecho de recaer y un factor de exposición determinado dependerán principalmente de la distribución diferencial de las recaídas entre expuestos y no expuestos.

Al igual que en el estudio de la relación entre un factor de exposición y la aparición de un trastorno, en el estudio del proceso de aparición de las recaídas en relación con un factor de exposición concreto es muy importante determinar el período de inducción del factor de exposición y del período de latencia en el diagnóstico de la recaída para poder establecer el período de observación del estudio con el fin de poder atribuir las nuevas recaídas entre expuestos al factor de exposición si este es un factor de riesgo, o bien determinar cuantas recaídas no han aparecido entre los expuestos debido al hecho de estar expuestos si el factor de exposición es un factor de protección. Además en este caso se ha de establecer si la influencia del factor de riesgo es constante a través de todo el período de observación o bien va perdiendo fuerza o bien, va ganando fuerza a medida que aumenta el tiempo de observación del proceso.

En el caso de que no haya relación entre el factor de exposición estudiado y las recaídas en cada una de las recaídas, el indicador global de asociación tampoco indicará existencia de relación, es decir, el efecto absoluto de las recaídas será igual a cero, la razón de tasas de las recaídas o el riesgo relativo de las recaídas, dependiendo de si se trabaja con tiempo en riesgo o con datos de riesgo, será igual a 1, y la proporción atribuible de las recaídas (en expuestos o la total) o fracción prevenida de las recaídas (en expuestos o la total), dependiendo de si se

considera el factor de exposición como un factor de riesgo o como un factor de protección serán igual a 0.

En el caso de que haya relación entre el factor de exposición y las recaídas se debe diferenciar dos situaciones, que el factor de exposición sea un factor de riesgo o que sea un factor de protección, y a la vez se ha de diferenciar el caso de que la medida de asociación sea constante a través de las recaídas o bien que sea diferente a través de las recaídas.

Si el factor de exposición es un factor de riesgo y la medida de asociación es constante a través de todas las recaídas (superior a 0 para el efecto absoluto, superior a 1 para la razón de tasas o el riesgo relativo y superior a 0 para la proporción atribuible entre expuestos o para el total de sujetos bajo estudio) el indicador global de asociación será un promedio de los indicadores obtenidos a través de las recaídas y por tanto será un buen indicador resumen para el efecto absoluto de las recaídas, para la razón de tasas de las recaídas o el riesgo relativo de las recaídas y para la proporción atribuible de las recaídas entre expuestos, ahora bien, la proporción atribuible total de las recaídas sólo será un indicador resumen adecuado en el caso de que además la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas sea constante a través de los diferentes episodios, ya que si esta proporción no es constante la proporción atribuible para el total de la población no será constante a través de las recaídas aunque los otros indicadores de asociación lo sean, ya que ésta depende de la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas tal y como se ha visto en el capítulo precedente. Por otra parte, si la medida de relación no es constante a través de las diferentes recaídas, el indicador global no será un buen indicador resumen, y además quedará sesgado hacia los valores obtenidos en los primeros episodios del trastorno ya que el tamaño de muestra va disminuyendo a medida que aumenta el número de recaídas sufridas por los sujetos bajo estudio y por tanto contribuyen con mayor fuerza en el indicador global aquellas recaídas en las que el número de sujetos es mayor. En este caso se ha de tener en cuenta que si bien el efecto absoluto puede ser constante a través de las recaídas, la razón de tasas o el riesgo relativo no tienen porque serlo, o viceversa, ya que la primera es una medida de diferencia en tanto que la segunda es una medida de razón, tal y como puntualizan Kleinbaum, Kupper y Morgenstern (1982) o Rothman (1986) entre otros. Por tanto, para las medidas de relación que no sean constantes a través de las recaídas, no será adecuado obtener un indicador resumen sino que será más conveniente explicar el proceso de las recaídas a partir de los indicadores obtenidos en cada recaída y así determinar si la fuerza de la asociación aumenta o disminuye a medida que aumenta el número de recaídas sufridas por los sujetos.

Con el fin de comparar si las medidas obtenidas en las diferentes recaídas son iguales entre sí o no se deben obtener los intervalos de confianza de cada una de ellas. Si estos

intervalos de confianza son de igual amplitud son comparables entre sí, entonces si estos están solapados se llega a la conclusión de que la medida de relación es igual a través de las recaídas y por tanto podemos obtener un único indicador global de las recaídas, ahora bien, si los intervalos de confianza no están solapados se concluirá que la medida de asociación no es constante a través de las recaídas y por tanto no será adecuado obtener un único indicador global sino que interpretaremos la medida episodio a episodio. En caso de que los intervalos de confianza no sean de igual amplitud, deberemos ayudarnos además de la estimación puntual obtenida para tomar una decisión. Este procedimiento es el mismo que se describe en Freixa, Guàrdia, Honrubia y Peró (1998) en el caso de la diferenciación entre un factor de confusión y un modificador del efecto en el estudio de la influencia de una tercera variable que pueda afectar a la relación entre el factor de exposición y la primera aparición de un trastorno bajo estudio.

Por otra parte, si el factor de exposición es un factor de protección, (el efecto absoluto es inferior a 0, la razón de tasas o el riesgo relativo son inferiores a 1, y la fracción prevenida entre expuestos y en el total son superiores a 0) al igual que si es un factor de riesgo, el indicador global de las recaídas será un buen indicador resumen si la medida de asociación es constante para todas las recaídas para el efecto absoluto de las recaídas, para la razón de tasas de las recaídas o el riesgo relativo de las recaídas y para la fracción prevenida en expuestos de las recaídas, pero no para la fracción prevenida para el total de la población de las recaídas si la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas no es constante a través de las recaídas tal y como ocurre con la proporción atribuible total de las recaídas, ya que estos dos indicadores dependen de la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas (como ha quedado demostrado en el capítulo 4) y si esta proporción no es constante a través de las recaídas tampoco lo será la fracción prevenida total de cada una de las recaídas y por tanto no será adecuado obtener un indicador global sino que se deberá interpretar recaída a recaída. En el caso de que las medidas de relación no sean constantes a través de las recaídas no será adecuado obtener un indicador resumen global ya que este quedará sesgado hacia los valores de las recaídas en las que había un mayor número de sujetos, por tanto se deberá interpretar cada uno de los indicadores obtenidos recaída a recaída con el fin de evaluar la fuerza diferencial de la asociación entre el factor de protección y las recaídas. La determinación de la igualdad o no igualdad de las diferentes medidas de relación se realiza exactamente igual que si estuviéramos trabajando con un factor de riesgo, a partir de los intervalos de confianza.

La valoración de la adecuación de los diferentes indicadores globales propuestos para el estudio del proceso de las recaídas (efecto absoluto, razón de tasas o riesgo relativo y proporción atribuible en expuestos y para el total de sujetos estudiados, o bien la fracción prevenida en expuestos y para el total de sujetos estudiados) así como la conveniencia de su

obtención, se ha realizado a partir de un proceso de simulación de ficheros de datos, a partir de los cuales se han obtenido las diferentes medidas de asociación y de efecto bajo diferentes situaciones.

5.1.- MÉTODO.

5.1.1.- Procedimiento.

El proceso llevado a cabo para estudiar la adecuación de los diferentes indicadores globales derivados en el capítulo 4, así como de la conveniencia de su obtención se puede dividir en cuatro fases:

- Generación de los ficheros de datos bajo diferentes condiciones.
- Obtención de las estimaciones puntuales de las medidas de asociación y de efecto para cada recaída y las globales para cada uno de los ficheros de datos generados en cada condición.
- Análisis de las distribuciones de los indicadores obtenidos en cada condición.
- Obtención de los intervalos de confianza para distintas condiciones e interpretación.

La generación de los ficheros de datos, así como la obtención de las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza de los indicadores obtenidos se ha realizado a partir de la construcción de cuatro programas contruidos 'ad hoc' en lenguaje de programación Turbo Pascal (versión 7.0).

La generación de los ficheros de datos tal y como se realizó en el capítulo tres, se hizo bajo el supuesto de trabajar con una población cerrada o fija, ya que tal y como se argumentó en el capítulo tres este hecho no afecta al estudio de la adecuación de las medidas derivadas sino que más bien tendría consecuencias a nivel metodológico (a nivel de diseño). Se tuvo en cuenta el período de observación (1095 días), la duración media de las recaídas (siguiendo una distribución normal con $\mu = 60$, $\sigma = 15$ a partir del algoritmo de Box-Müller (Dagpunar, 1988)) y el tiempo en riesgo de las recaídas (siguiendo la distribución normal con $\mu = 60$, $\sigma = 15$ a partir del algoritmo de Box-Müller (Dagpunar, 1988), aunque en realidad la distribución del

tiempo en riesgo es asimétrica positiva ya que se trabaja con población cerrada en la cual todos los sujetos del estudio están en observación desde el inicio hasta el final del mismo), estos parámetros se mantuvieron constantes, ya que tal y como quedó demostrado en el capítulo tres influyen en diferente medida en los distintos indicadores de descripción del fenómeno obtenidos, principalmente en la densidad de incidencia, pero en esta ocasión sólo nos interesa tener en cuenta la distribución diferencial de la densidad de incidencia y la incidencia acumulada entre expuestos y no expuestos a través de las recaídas. El número de sujetos expuestos y no expuestos se fijó en mil para cada uno de los dos grupos, ya que como se demostró en el capítulo tres el tamaño de muestra no influye en los indicadores de descripción del fenómeno por tanto no tiene que influir en la densidad de incidencia y la incidencia acumulada entre expuestos y no expuestos a través de las recaídas; por otra parte, el hecho de que haya el mismo número de sujetos expuestos que no expuestos no influye en los indicadores de asociación obtenidos ya que recaer o no, no depende del número de sujetos en cada grupo sino que se ha generado a partir de la determinación de probabilidades 'a priori' para cada grupo (expuestos y no expuestos) y para cada recaída. El número de recaídas por sujeto se fijó en un máximo de cuatro. Así pues, la determinación de las probabilidades 'a priori' de recaer entre expuestos y no expuestos es la que dio lugar a las diferentes condiciones a analizar.

La determinación de las probabilidades 'a priori' de recaer en expuestos y no expuestos a través de las recaídas se hizo con la intención de generar diferentes situaciones plausibles, así pues, se propusieron diferentes probabilidades con el fin de simular que no hubiera relación entre el factor de exposición y las recaídas, que el factor de exposición fuera un factor de riesgo y que el factor de exposición fuera un factor de protección.

Para el primer caso (no relación) se generaron tres condiciones diferentes: que la distribución de las recaídas fuera uniforme a través de los episodios, por tanto las probabilidades 'a priori' de recaer fueron 0.8, 0.75, 0.67 y 0.5 para la primera, segunda, tercera y cuarta recaída respectivamente tanto en expuestos como en no expuestos, que la probabilidad de recaer fuera alta y constante a través de las recaídas (0.9) y que la probabilidad de recaer fuera baja y constante a través de las recaídas (0.3).

En el caso de que el factor de exposición fuera un factor de riesgo se generaron tres situaciones diferentes, que este fuera constante a través de las recaídas, que la fuerza de la asociación fuera creciendo a medida que aumentaba el orden de la recaída y que la fuerza de la asociación fuera disminuyendo a medida que aumentaba el orden de la recaída. Para la primera situación se generaron seis condiciones diferentes, dos en las que las probabilidades de recaer eran iguales para todas las recaídas con un riesgo relativo igual a 2 y a 3, siendo la probabilidad

de recaer en expuestos de 0.9 y por tanto en no expuestos de 0.45 y de 0.3 respectivamente, y las otras cuatro condiciones se generaron con la intención de obtener un riesgo relativo de 2 y de 3 pero con las probabilidades 'a priori' de recaer diferentes a través de las recaídas (0.9 para la primera recaída en el grupo de expuestos y con un decremento de 0.1 y de 0.2 en este grupo adecuando las probabilidades del grupo de no expuestos para obtener siempre un riesgo relativo de 2 o de 3). Para la situación en la que se producía un incremento en la medida de asociación (riesgo relativo) se generaron tres condiciones en las que el riesgo relativo de la primera recaída era siempre igual a 1, en la primera condición la probabilidad de recaer se mantenía constante a través de las recaídas en el grupo de expuestos (0.9) y con un decremento de 0.2 en el grupo de no expuestos (0.9 en la primera recaída), las dos condiciones siguientes se generaron bajo el supuesto de que el factor de riesgo ganaba fuerza a medida que aumentaba el orden de la recaída con incrementos de 0.1 y 0.2 empezando por un riesgo de recaer en la primera recaída de 0.3 y en consecuencia el riesgo de recaer en no expuestos a través de las diferentes recaídas era igual a 0.3 tanto en una condición como en la otra. Para la situación en la que se producía un decremento en el riesgo relativo se generaron dos condiciones bajo el supuesto de que el factor de riesgo perdía fuerza a medida que aumentaba el orden de la recaída con decrementos de 0.1 y 0.2 en el grupo de expuestos siendo el riesgo de sufrir una primera recaída igual a 0.9 en expuestos y el riesgo de recaer en no expuestos igual a 0.3 para todas las recaídas posibles.

En el caso de que el factor de exposición fuese un factor de protección se generaron también tres situaciones diferentes, que el riesgo relativo fuera constante a través de las recaídas, que la fuerza de la asociación aumentase a medida que aumentaba el orden de la recaída y que la fuerza de la asociación disminuyera a medida que aumentaba el orden de la recaída. Para la situación en que el riesgo relativo era constante a través de las recaídas se generaron seis condiciones diferentes, dos en las que el riesgo de recaer era constante para expuestos y no expuestos a través de las recaídas fijando un riesgo relativo de 0.75 y de 0.5, así pues la probabilidad de recaer en expuestos se fijó en 0.675 y 0.45 en tanto que la probabilidad de recaer en no expuestos se fijó en 0.9, las restantes cuatro condiciones de esta situación se generaron estableciendo un decremento de 0.1 y de 0.2 en el riesgo de recaer entre no expuestos empezando por un riesgo de recaer una primera vez de 0.9 y adecuando la probabilidad de recaer entre expuestos con el fin de obtener un riesgo relativo de 0.75 y de 0.5, por tanto el riesgo de recaer una primera vez en expuestos era de 0.675 y de 0.45 respectivamente. Las situaciones en las que el factor de protección incrementaba su fuerza o bien la decrementaba se generaron exactamente igual que en el caso del factor de riesgo pero invirtiendo las probabilidades 'a priori' de recaer entre expuestos y no expuestos, así pues para el caso de que el factor de protección incrementara su fuerza se generaron tres condiciones siendo el riesgo relativo de la primera recaída igual a 1 (no asociación), en la primera condición la probabilidad

de recaer en expuestos tenía un decremento de 0.2 empezando en un riesgo de recaer por primera vez de 0.9, en tanto que la probabilidad de recaer en no expuestos se fijó en 0.9 a través de las diferentes recaídas, en las dos condiciones siguientes la probabilidad de recaer en expuestos se fijó en 0.3 para todas las recaídas en tanto que en expuestos se producía con un incremento de 0.1 y de 0.2 siendo el riesgo de sufrir una primera recaída de 0.3. Para la situación en la que la fuerza del factor de protección iba disminuyendo a medida que aumentaba el orden de la recaída se generaron dos condiciones en las que el riesgo de recaer entre expuestos era igual a 0.3 a través de todas las recaídas en tanto que en no expuestos era igual a 0.9 para la primera recaída con un decremento de 0.1 y 0.2.

Se trabajó con estos valores de probabilidades para que siempre hubiera como mínimo una persona que recayera en cada una de las cuatro posibles recaídas, puede parecer que algunas probabilidades son muy altas, pero esto no importa en esta situación ya que nuestro objetivo es evaluar exclusivamente la adecuación de las medidas de relación de las recaídas en diferentes situaciones. Otra forma de garantizar que siempre hubiera personas que recaen en cada recaída sería aumentando el número de sujetos en el grupo de expuestos y no expuestos, cosa que en una situación real encarece el estudio tal y como sucede en el caso del estudio de la aparición de un trastorno como puntualizan entre otros Kahn y Sempos (1989), Kleinbaum, Kupper y Morgenstern (1982) y Norell (1992).

En consecuencia se generaron un total de 25 condiciones diferentes, tres en las que no había relación entre el factor de exposición y las recaídas, 11 en las que el factor de exposición era un factor de riesgo y 11 en las que el factor de exposición era un factor de protección. Para cada una de las condiciones se generaron 1000 ficheros de datos.

Como se puede apreciar, al generar los ficheros de datos fijando las probabilidades 'a priori' de recaer en expuestos y no expuestos, riesgos individuales de recaer, lo que se está haciendo en realidad es fijar el riesgo relativo de cada recaída y el global en cada una de las condiciones, por tanto para esta medida no existirá variabilidad en los ficheros de datos generados, no obstante, no por ello pierde el interés obtener este indicador ya que se ha de evaluar la adecuación del riesgo relativo de las recaídas. Por otra parte, con respecto a la razón de tasas se ha de tener en cuenta que no se comportará exactamente igual que el riesgo relativo, ya que no se ha de olvidar que su denominador está formado por tiempo en riesgo y no por personas en riesgo (no es una proporción) por lo que en algunas situaciones que se han generado para que el riesgo relativo sea constante a través de las recaídas la razón de tasas no lo será, teniendo en cuenta que trabajamos con población cerrada, en concreto en aquellas situaciones en las que las probabilidades de recaer no sean constantes a través de las recaídas, ya que no se

guarda la misma relación entre las densidades de incidencia entre expuestos y no expuestos, en el grupo de expuestos decrece con mayor rapidez que en el grupo de no expuestos, produciéndose un decremento en esta medida, es decir la razón de tasas tiende hacia el valor nulo (1) a medida que aumenta el orden de la recaída.

Una vez obtenidos los 1000 ficheros de datos para cada condición se obtuvo para cada uno de ellos el efecto absoluto, la razón de tasas o riesgo relativo, la proporción atribuible en expuestos y para el total de los sujetos bajo estudio y la fracción prevenida en expuestos y para el total de los sujetos bajo estudio para cada episodio y a nivel global tanto en el caso de trabajar con datos de tiempo en riesgo como para el caso de trabajar con datos de riesgo a partir de un programa construido 'ad hoc' en lenguaje de programación Turbo Pascal (versión 7.0).

La obtención de los intervalos de confianza sólo se realizó para diez condiciones, y dentro de estas sólo para un fichero de datos de los mil generados en cada condición. En concreto, las dos condiciones de no relación con distribución uniforme del número de sujetos que recaían en cada recaída, y con probabilidad 0.9 de recaer; cuatro condiciones en que el factor de exposición era factor de riesgo, dos constante (riesgo relativo igual a 3) con probabilidades 0.9 en expuestos y 0.3 en no expuestos, y con un riesgo de recaer una primera vez de 0.9 con decremento de 0.2 en expuestos adecuando las de no expuestos con el fin de obtener un riesgo relativo de 3 (riesgo de recaer una primera vez igual a 0.3), una condición en la que el riesgo relativo aumentaba de valor, siendo el riesgo de recaer una primera vez en expuestos de 0.3 con un incremento de 0.2 y en no expuestos el riesgo de recaer a través de todas las recaídas era igual a 0.3 (incremento de la fuerza de la asociación), y una condición en la que se producía un decremento en el riesgo relativo siendo la probabilidad de que se produjera una primera recaída en expuestos de 0.9 con un decremento de 0.2 en posteriores recaídas y la probabilidad de recaer en no expuestos igual a 0.3 para todas las recaídas; y finalmente, si el factor de exposición era un factor de protección se seleccionaron cuatro condiciones, dos en las que el riesgo relativo era constante (0.5) con probabilidades iguales a través de las recaídas (0.45 en expuestos y 0.9 en no expuestos) y con un decremento de 0.2 en el grupo de no expuestos siendo la probabilidad de recaer una primera vez de 0.9, adecuando las probabilidades en el grupo de expuestos para que el riesgo relativo fuera igual a 0.5, una condición en la que la fuerza del factor de protección aumentaba (probabilidad de recaer en expuestos 0.3 en todas las recaídas y con un incremento de 0.2 en no expuestos empezando en 0.3) y una condición en la que la fuerza del factor de protección disminuía (probabilidad de recaer de 0.3 en todas las recaídas en expuestos y con un decremento de 0.2 empezando en 0.9 en no expuestos). Se escogieron estas diez condiciones con la finalidad de ejemplificar como se determinaría si un indicador global puede ser adecuado o no como medida resumen en la

explicación de la relación entre un factor de exposición determinado y un trastorno que se produce con recaídas. La obtención de los intervalos de confianza de cada una de las medidas para cada recaída y a nivel global se obtuvo a partir de dos programas contruidos 'ad hoc' en lenguaje de programación Turbo Pascal (versión 7.0) uno para datos de tiempo en riesgo y otro para datos de riesgo, tanto un programa como otro proporcionaba los intervalos de confianza obtenidos a través del error estándar como los obtenidos a través de la fórmula de los límites basados en el test.

5.2.- RESULTADOS.

El análisis de datos realizado se diferencia en dos grandes bloques, por una parte el estudio de las distribuciones de las medidas de asociación y de efecto obtenidas a partir de los mil ficheros de datos generados para cada condición, realizado con el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 6.1.2) y el análisis de los intervalos de confianza obtenidos para cada una de las diez condiciones propuestas.

5.2.1.- Estimación puntual de las medidas de asociación y de efecto.

El análisis de las distribuciones de los indicadores obtenidos consistió en un análisis meramente descriptivo. En las tablas 5.1 a 5.25 se muestran los resultados obtenidos para cada una de las condiciones. El comentario para estas medidas se realizará dividiéndolo en tres grandes bloques, el caso de no relación entre el factor de exposición y las recaídas (tablas 5.1 a 5.3), el caso de que el factor de exposición sea un factor de riesgo (tablas 5.4 a 5.14) y el caso de que el factor de exposición sea un factor de protección (tablas 5.15 a 5.25).

5.2.1.1.- No relación entre el factor de exposición y las recaídas.

En las tablas 5.1 a 5.3 se muestran los descriptivos obtenidos para las medidas de asociación y de efecto para cada recaída y para el global a partir de datos de tiempo en riesgo (densidades de incidencia) y datos de riesgo (incidencias acumuladas) de las diferentes

distribuciones, en concreto se muestra la media, entre paréntesis la desviación tipo de la distribución y el número de muestras sobre las que se han obtenido estos descriptivos, éste último es siempre 1000, a excepción de en la proporción atribuible y la fracción prevenida (en expuestos y para el total de la población estudiada) para datos de tiempo en riesgo en que en algunas muestras la razón de tasas era inferior a 1 y por tanto se calculaba la fracción prevenida (en expuestos y para el total de sujetos de la muestra) en tanto que en las muestras en las que la razón de tasas era igual o superior a 1 se obtenía la proporción atribuible (en expuestos y para el total de sujetos estudiados), no obstante la suma del número de muestras en las que se ha calculado la proporción atribuible y el número de muestras en las que se ha calculado la fracción prevenida en cada recaída ha de ser igual a 1000.

En las tres tablas se muestra el patrón perfecto en caso de no relación, es decir tanto en el caso de datos de tiempo en riesgo como en el caso de datos de riesgo las medidas de asociación y efecto obtenidas muestran la ausencia de relación, así pues la media del efecto absoluto es siempre igual a 0 en cada recaída, la media de la razón de tasas y del riesgo relativo es siempre igual a 1 en cada recaída y la media de la proporción atribuible entre expuestos y en el total para cada recaída, así como la media de la fracción prevenida en expuestos y en el total en cada recaída es siempre igual a 0; además la variabilidad que se observa en las distribuciones de estos indicadores es prácticamente nula, aspecto lógico para los datos de riesgo tal como se han generado los ficheros de datos ya que se han fijado a un valor determinado para cada recaída, sólo en la tabla 5.2 para la razón de tasas de la tercera y cuarta recaída la desviación tipo es igual a 0.01 y en la tabla 5.3 la desviación tipo para razón de tasas de la tercera recaída es igual a 0.01, para la cuarta recaída es de 0.02 y para la proporción atribuible en expuestos en la cuarta recaída es de 0.01, lo que pone de manifiesto la escasa variabilidad de estas medidas.

Por otra parte los indicadores de asociación y efecto de las recaídas (los globales) son exactamente iguales a los de cada recaída, por lo que estos datos ponen de manifiesto la adecuación de estas medidas en el caso de que no haya relación entre el factor de exposición y el proceso de aparición de las recaídas.

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.00 (0.00) n = 494	0.00 (0.00) n = 504	0.00 (0.00) n = 476	0.00 (0.00) n = 527	0.00 (0.00) n = 519
	PA_T	0.00 (0.00) n = 494	0.00 (0.00) n = 504	0.00 (0.00) n = 476	0.00 (0.00) n = 527	0.00 (0.00) n = 519
	FP_E	0.00 (0.00) n = 506	0.00 (0.00) n = 496	0.00 (0.00) n = 524	0.00 (0.00) n = 473	0.00 (0.00) n = 481
	FP_T	0.00 (0.00) n = 506	0.00 (0.00) n = 496	0.00 (0.00) n = 524	0.00 (0.00) n = 473	0.00 (0.00) n = 481
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000) ¹		No Expuestos (n ₀ = 1000) ²			
Primera Recaída	p = 0.8 (a = 800)		p = 0.8 (b = 800)			
Segunda Recaída	p = 0.75 (a = 600)		p = 0.75 (b = 600)			
Tercera Recaída	p = 0.67 (a = 402)		p = 0.67 (b = 402)			
Cuarta Recaída	p = 0.5 (a = 201)		p = 0.5 (b = 201)			

Tabla 5.1 - No relación entre el factor de exposición y el trastorno con una distribución uniforme en la aparición de nuevas recaídas en cada episodio.

¹ En este caso se muestran las probabilidades de recaer en cada una de las cuatro recaídas y entre paréntesis el número de sujetos que han recaído entre los expuestos para cada una de las recaídas (casilla a de las tablas 4.1 y 4.2). Mostrándose este mismo patrón en todas las tablas del presente capítulo.

² En este caso se muestran las probabilidades de recaer en cada una de las cuatro recaídas y entre paréntesis el número de sujetos que han recaído entre los no expuestos para cada una de las recaídas (casilla b de las tablas 4.1. y 4.2). Mostrándose este mismo patrón en todas las tablas del presente capítulo

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.01) n = 1000	1.00 (0.01) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 527	0.00 (0.00) n = 500	0.00 (0.00) n = 510	0.01 (0.00) n = 500	0.00 (0.00) n = 515
	PA _T	0.00 (0.00) n = 527	0.00 (0.00) n = 500	0.00 (0.00) n = 510	0.00 (0.00) n = 500	0.00 (0.00) n = 515
	FP _E	0.00 (0.00) n = 473	0.00 (0.00) n = 500	0.00 (0.00) n = 490	0.01 (0.00) n = 500	0.00 (0.00) n = 485
	FP _T	0.00 (0.00) n = 473	0.00 (0.00) n = 500	0.00 (0.00) n = 490	0.00 (0.00) n = 500	0.00 (0.00) n = 485
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.9 (b = 900)		
Segunda Recaída		p = 0.9 (a = 810)		p = 0.9 (b = 810)		
Tercera Recaída		p = 0.9 (a = 729)		p = 0.9 (b = 729)		
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 656)		p = 0.9 (b = 656)		

Tabla 5.2.- No relación entre el factor de exposición y el trastorno con un riesgo de recaer alto (0.9).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.01) n = 1000	1.00 (0.02) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 495	0.00 (0.00) n = 497	0.01 (0.00) n = 474	0.01 (0.01) n = 495	0.00 (0.00) n = 499
	PA _T	0.00 (0.00) n = 495	0.00 (0.00) n = 497	0.00 (0.00) n = 474	0.01 (0.00) n = 495	0.00 (0.00) n = 499
	FP _E	0.00 (0.00) n = 505	0.00 (0.00) n = 503	0.01 (0.00) n = 526	0.01 (0.01) n = 505	0.00 (0.00) n = 501
	FP _T	0.00 (0.00) n = 505	0.00 (0.00) n = 503	0.00 (0.00) n = 526	0.01 (0.00) n = 505	0.00 (0.00) n = 501
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000	1.00 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)			
Primera Recaída	p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)			
Segunda Recaída	p = 0.3 (a = 90)		p = 0.3 (b = 90)			
Tercera Recaída	p = 0.3 (a = 27)		p = 0.3 (b = 27)			
Cuarta Recaída	p = 0.3 (a = 8)		p = 0.3 (b = 8)			

Tabla 5.3.- No relación entre el factor de exposición y el trastorno con un riesgo de recaer bajo (0.3).

5.2.1.2.- El factor de exposición es un factor de riesgo.

En las tablas 5.4 a 5.14 se muestran las medias, desviaciones tipo (entre paréntesis) y el número de muestras sobre las que se han calculado cada una de las medidas de asociación y de efecto para cada recaída y a nivel global.

En este caso, y tal como hemos comentado que se han generado los ficheros de datos hemos de diferenciar tres situaciones, que el riesgo relativo sea constante a través de las recaídas (tablas 5.4 a 5.9), que la fuerza del factor de riesgo aumente a través de las recaídas (tablas 5.10 a 5.12) y que la fuerza del factor de riesgo disminuya a través de las recaídas (tablas 5.13 y 5.14).

En las tablas 5.4 y 5.5 se muestran las condiciones en las que el riesgo de recaer es constante entre expuestos y no expuestos a través de las recaídas, con un riesgo relativo de 2 y de 3 respectivamente, en ellas se puede observar como el efecto absoluto (0.45 y 0.60), el riesgo relativo (2 y 3) y la proporción atribuible en expuestos (0.5 y 0.67) para datos de riesgo son constantes a través de las diferentes recaídas, por otra parte si observamos el indicador global vemos que para las tres medidas su valor está subestimado, cosa totalmente lógica tal y como se han generado los datos, ya que trabajamos con población cerrada y aquellas personas que han sufrido una cuarta recaída al acabar la duración de la misma entran a estar en riesgo de sufrir una quinta recaída por lo que en el denominador de las incidencias acumuladas se tiene en cuenta una recaída más, cosa que no ocurre con el numerador. Con respecto a la proporción atribuible en el total de la muestra estudiada esta no es constante a través de las cuatro recaídas porque la proporción de expuestos entre los sujetos que recaen no es igual en todas las recaídas, de hecho se observa como la proporción atribuible aumenta ya que la proporción de exposición aumenta a la vez que aumenta el orden de las recaídas, por tanto en este caso la medida global no será un buen indicador resumen, tanto en un caso como en el otro se produce un sesgo de esta medida hacia los valores obtenidos en las primeras recaídas (0.33 y 0.53) ya que era cuando la muestra de sujetos era mayor y por tanto las que mayor peso tienen en la generación de este indicador. En relación a las medidas de asociación obtenidas a partir de los datos de tiempo en riesgo las conclusiones a las que llegamos son iguales que a las que se han llegado a partir de los datos de riesgo, no obstante se ha de comentar que tanto en una condición como en otra el efecto absoluto es menor que para datos de riesgo ya que las velocidades de propagación de las diferentes recaídas son muy pequeñas (densidades de incidencia bajas), en tanto que las razones de tasas y las proporciones atribuibles son superiores, situación totalmente lógica ya que

trabajamos con tiempo en riesgo y, por tanto el tiempo en riesgo entre los no expuestos es muy superior al tiempo en riesgo entre expuestos con respecto al número de nuevas recaídas que aparece en cada nuevo episodio. Al igual que para datos de riesgo, el indicador global está infraestimado con respecto a los de cada recaída y en este caso la infraestimación es superior porque estamos dividiendo por tiempo en riesgo y no por personas en riesgo, y es superior entre los no expuestos que entre los expuestos. Para todos los indicadores obtenidos en estas dos tablas la variabilidad de las distribuciones es prácticamente nula, siendo la desviación tipo más alta igual a 0.16 para la razón de tasas de la cuarta recaída de la tabla 5.5.

En las tablas 5.6 a 5.9 se muestran los resultados obtenidos en el caso de que el riesgo relativo sea constante, con valores de 2 y de 3, pero que las probabilidades de recaer entre expuestos y no expuestos no sean constantes a través de las recaídas (decremento de 0.1 y 0.2 en el grupo de expuestos empezando en 0.9 para la primera recaída). En ellas se observa como para datos de riesgo el riesgo relativo es constante a través de las recaídas (en torno a 2 para las tablas 5.6 y 5.8 y en torno a 3 para las tablas 5.7 y 5.9) al igual que la proporción atribuible entre expuestos (en torno a 0.5 en las tablas 5.6 y 5.8 y en torno a 0.67 en las tablas 5.7 y 5.9), en tanto que el indicador global es inferior tanto para el riesgo relativo como para la proporción atribuible en expuestos ya que se tiene en cuenta las personas que están en riesgo de padecer una quinta recaída. Ahora bien, en este caso el efecto absoluto no es igual a través de las recaídas ya que el riesgo de recaer tanto en expuestos como en no expuestos es diferente a través de las recaídas, siendo más abrupto el descenso entre los expuestos que entre los no expuestos por lo que se produce un decremento en el efecto absoluto a través de las recaídas, y en consecuencia el valor del efecto absoluto de las recaídas a nivel global es una medida sesgada. Con respecto a la proporción atribuible total esta medida no es igual a través de las recaídas porque la proporción de expuestos entre los sujetos que recaen no es igual a través de las diferentes recaídas, aumentando ésta a medida que aumenta el orden de la recaída y en consecuencia aumenta también el valor de la proporción atribuible total. La variabilidad observada en estas medidas es nula ya que en la generación de los ficheros de datos los riesgos individuales (probabilidades 'a priori') se fijaron.

En relación a las medidas obtenidas a partir de los datos de tiempo en riesgo se observa que el efecto absoluto es prácticamente 0 en las cuatro tablas a través de las recaídas y para el indicador global, resultado totalmente lógico ya que las densidades de incidencia en expuestos y en no expuestos son muy bajas (pocas recaídas en relación al tiempo en riesgo total para cada recaída). Ahora bien la razón de tasas y en consecuencia la proporción atribuible entre expuestos no son iguales a través de las diferentes recaídas, produciéndose un decremento en estas medidas a medida que aumenta el orden de la recaída, consecuencia totalmente lógica ya

que la densidad de incidencia entre no expuestos disminuye de valor más lentamente que la densidad de incidencia entre expuestos, por lo que el indicador global no es adecuado como un indicador resumen para estas dos medidas. Con respecto a la proporción atribuible total se puede observar que la influencia de la proporción de expuestos entre los sujetos que recaen a través de las diferentes recaídas es superior a la influencia de la razón de tasas, ya que la proporción atribuible total aumenta a medida que aumenta la proporción de expuestos entre los sujetos que recaen aunque este patrón queda un poco desdibujado en la cuarta recaída; como consecuencia de todo ello podemos concluir que para esta medida el indicador global no es un buen indicador resumen. La variabilidad observada para las distribuciones de cada uno de los indicadores obtenidos es prácticamente nula, siendo la más alta para la razón de tasas de la cuarta recaída en las tablas 5.7 y 5.9 con una desviación tipo de 0.07.

En las tablas 5.10 a 5.12 se muestran los resultados de las condiciones en las que la fuerza del factor de riesgo aumentaba a medida que aumentaba el orden de la recaída, empezando en un riesgo relativo igual a 1, por lo que algunas razones de tasas son inferiores a 1 y en estos casos se ha obtenido la fracción prevenida (en expuestos y total) como medida del efecto. En las tres tablas se observa como para la primera recaída la relación es nula, ya que el efecto absoluto es igual a 0, la razón de tasas tiene una media de 1 al igual que el riesgo relativo y que las proporciones atribuibles en expuestos y en el total o en su caso las fracciones prevenidas son iguales a 0, siendo la variabilidad de estas distribuciones prácticamente nula, tanto para datos de tiempo en riesgo como para datos de riesgo. Con respecto a las siguientes tres recaídas se observa como el efecto absoluto para datos de tiempo en riesgo es prácticamente nulo, ya que las densidades de incidencia en expuestos y no expuestos son muy pequeñas, en tanto que se observa un incremento en el valor del efecto absoluto para datos de riesgo a medida que aumenta el orden de la recaída. En relación al resto de medidas se observa un incremento a medida que aumenta el orden de la recaída aunque este incremento es superior en términos absolutos en las medidas de tiempo en riesgo que en las de riesgo en general, al igual que el incremento del riesgo relativo es superior en términos absolutos que el observado para el efecto absoluto para datos de riesgo, resultado totalmente lógico ya que la primera es una medida de razón en tanto que la segunda es una medida de diferencia. La variabilidad observada en las distribuciones de estos indicadores es prácticamente nula, siendo la desviación tipo mayor igual a 0.22 para la razón de tasas de la cuarta recaída de la tabla 5.12. Como consecuencia de todo ello se puede apreciar que los indicadores globales para cada una de las medidas de asociación y de efecto ya sea para datos de tiempo en riesgo o para datos de riesgo no son adecuados, produciéndose en este caso un sesgo hacia el valor nulo del efecto ya que quedan influidos por los valores obtenidos en las primeras recaídas, debido a que había un mayor número de sujetos.

Los resultados para las condiciones en las que la fuerza de la asociación disminuye a medida que aumenta el orden de la recaída se muestran en las tablas 5.13 y 5.14.

En la tabla 5.13 se observa que a medida que aumenta el orden de la recaída disminuye el valor de la medida de asociación en cuestión siendo más abrupto este cambio para datos de tiempo en riesgo que para datos de riesgo en general, ya que para los primeros los valores de los indicadores son superiores a los de los datos de riesgo, no obstante con respecto a la proporción atribuible total tanto para datos de tiempo en riesgo como para datos de riesgo se produce un incremento en el valor de esta medida de la primera a la segunda recaída por lo que influye más la proporción de expuestos entre los que recaen que el hecho de que la razón de tasas disminuya. En consecuencia la medida global no es un buen indicador para el estudio del proceso de las recaídas. Esta disminución en el valor de la medida de asociación no se produce en el efecto absoluto para datos de tiempo en riesgo siendo prácticamente cero para las cuatro recaídas y por tanto también para el indicador global, ya que las densidades de incidencia entre expuestos y no expuestos son muy pequeñas (el tiempo en riesgo total para cada recaída es muy grande en relación al número de nuevas recaídas aparecidas en cada grupo). La variabilidad en las distribuciones de estos indicadores es prácticamente nula siendo la desviación tipo mayor igual a 0.04 para la razón de tasas de la primera y de la cuarta recaídas.

En la tabla 5.14 se observa la misma situación que en la tabla 5.13, por lo que las conclusiones a las que se puede llegar son exactamente iguales. No obstante cabe remarcar que en este caso la relación entre el factor de riesgo y la recaída es prácticamente nula para la cuarta recaída, aspecto que queda evidenciado a partir de cada una de las medidas de asociación y efecto ya sean para datos de tiempo en riesgo como para datos de riesgo, así pues, el efecto absoluto es igual a 0, la razón de tasas tiene un valor en torno al 1 y el riesgo relativo es igual a 1, en tanto que las proporciones atribuibles en expuestos y en el total o las fracciones prevenidas en su caso (para las 216 muestras en las que la razón de tasas fue inferior a 1) están en torno a 0.01, es decir prácticamente nulas. La variabilidad de las distribuciones de las medidas obtenidas para la condición mostrada en la tabla 5.14 es prácticamente nula, siendo la desviación tipo mayor igual a 0.04 para la razón de tasas de la primera recaída.

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	7.70 (0.02) n = 1000	7.47 (0.03) n = 1000	7.12 (0.04) n = 1000	6.74 (0.06) n = 1000	4.55 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.87 (0.00) n = 1000	0.87 (0.00) n = 1000	0.86 (0.00) n = 1000	0.85 (0.00) n = 1000	0.78 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.58 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000	0.76 (0.00) n = 1000	0.80 (0.00) n = 1000	0.62 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.45 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000	0.32 (0.00) n = 1000
	RR	2.00 (0.00) n = 1000	2.00 (0.00) n = 1000	2.00 (0.00) n = 1000	2.00 (0.00) n = 1000	1.72 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.42 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.33 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.44 (0.00) n = 1000	0.47 (0.00) n = 1000	0.33 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.45 (b = 450)		
Segunda Recaída		p = 0.9 (a = 810)		p = 0.45 (b = 202)		
Tercera Recaída		p = 0.9 (a = 729)		p = 0.45 (b = 91)		
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 656)		p = 0.45 (b = 41)		

Tabla 5.4.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y no expuestos (RR = 2).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.01 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	14.39 (0.04) n = 1000	13.87 (0.05) n = 1000	13.26 (0.08) n = 1000	12.74 (0.16) n = 1000	8.57 (0.01) n = 1000
	PA _E	0.93 (0.00) n = 1000	0.93 (0.00) n = 1000	0.92 (0.00) n = 1000	0.92 (0.00) n = 1000	0.88 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.70 (0.00) n = 1000	0.84 (0.00) n = 1000	0.89 (0.00) n = 1000	0.91 (0.00) n = 1000	0.78 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.60 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.46 (0.00) n = 1000
	RR	3.00 (0.00) n = 1000	3.00 (0.00) n = 1000	3.00 (0.00) n = 1000	3.04 (0.00) n = 1000	2.53 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.67 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.61 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.50 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.64 (0.00) n = 1000	0.66 (0.00) n = 1000	0.53 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.9 (a = 810)		p = 0.3 (b = 90)		
Tercera Recaída		p = 0.9 (a = 729)		p = 0.3 (b = 27)		
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 656)		p = 0.3 (b = 8)		

Tabla 5.5.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y no expuestos (RR = 3).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	7.70 (0.02) n = 1000	5.01 (0.01) n = 1000	3.86 (0.02) n = 1000	3.20 (0.03) n = 1000	3.78 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.87 (0.00) n = 1000	0.80 (0.00) n = 1000	0.74 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000	0.74 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.58 (0.00) n = 1000	0.64 (0.00) n = 1000	0.66 (0.00) n = 1000	0.65 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.45 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.35 (0.00) n = 1000	0.30 (0.00) n = 1000	0.29 (0.00) n = 1000
	RR	2.00 (0.00) n = 1000	2.00 (0.00) n = 1000	2.00 (0.00) n = 1000	1.99 (0.00) n = 1000	1.70 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.41 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.33 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.44 (0.00) n = 1000	0.47 (0.00) n = 1000	0.32 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.45 (b = 450)		
Segunda Recaída		p = 0.8 (a = 720)		p = 0.4 (b = 180)		
Tercera Recaída		p = 0.7 (a = 504)		p = 0.35 (b = 63)		
Cuarta Recaída		p = 0.6 (a = 302)		p = 0.3 (b = 19)		

Tabla 5.6.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.1) y no expuestos (RR = 2).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	14.39 (0.04) n = 1000	8.88 (0.02) n = 1000	6.68 (0.03) n = 1000	5.11 (0.07) n = 1000	6.77 (0.01) n = 1000
	PA _E	0.93 (0.00) n = 1000	0.89 (0.00) n = 1000	0.85 (0.00) n = 1000	0.80 (0.00) n = 1000	0.85 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.70 (0.00) n = 1000	0.80 (0.00) n = 1000	0.82 (0.00) n = 1000	0.79 (0.00) n = 1000	0.73 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.60 (0.00) n = 1000	0.53 (0.00) n = 1000	0.47 (0.00) n = 1000	0.39 (0.00) n = 1000	0.42 (0.00) n = 1000
	RR	3.00 (0.00) n = 1000	2.96 (0.00) n = 1000	2.98 (0.00) n = 1000	2.85 (0.00) n = 1000	2.46 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.67 (0.00) n = 1000	0.66 (0.00) n = 1000	0.66 (0.00) n = 1000	0.65 (0.00) n = 1000	0.59 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.50 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.64 (0.00) n = 1000	0.64 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.8 (a = 720)		p = 0.27 (b = 81)		
Tercera Recaída		p = 0.7 (a = 504)		p = 0.23 (b = 19)		
Cuarta Recaída		p = 0.6 (a = 302)		p = 0.2 (b = 4)		

Tabla 5.7.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.1) y no expuestos (RR = 3).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	7.70 (0.02) n = 1000	3.93 (0.01) n = 1000	2.89 (0.01) n = 1000	2.29 (0.02) n = 1000	3.21 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.87 (0.00) n = 1000	0.75 (0.00) n = 1000	0.65 (0.00) n = 1000	0.56 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.58 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000	0.53 (0.00) n = 1000	0.52 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.45 (0.00) n = 1000	0.35 (0.00) n = 1000	0.25 (0.00) n = 1000	0.14 (0.00) n = 1000	0.27 (0.00) n = 1000
	RR	2.00 (0.00) n = 1000	2.01 (0.00) n = 1000	2.01 (0.00) n = 1000	1.94 (0.00) n = 1000	1.67 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.48 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.33 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000	0.46 (0.00) n = 1000	0.30 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.45 (b = 450)		
Segunda Recaída		p = 0.7 (a = 630)		p = 0.35 (b = 157)		
Tercera Recaída		p = 0.5 (a = 315)		p = 0.25 (b = 39)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 94)		p = 0.15 (b = 6)		

Tabla 5.8.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.2) y no expuestos (RR = 2).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	14.40 (0.04) n = 1000	6.96 (0.02) n = 1000	4.50 (0.02) n = 1000	4.55 (0.07) n = 1000	5.56 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.93 (0.00) n = 1000	0.86 (0.00) n = 1000	0.78 (0.00) n = 1000	0.78 (0.00) n = 1000	0.82 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.70 (0.00) n = 1000	0.77 (0.00) n = 1000	0.75 (0.00) n = 1000	0.77 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.60 (0.00) n = 1000	0.47 (0.00) n = 1000	0.33 (0.00) n = 1000	0.22 (0.00) n = 1000	0.38 (0.00) n = 1000
	RR	3.00 (0.00) n = 1000	3.04 (0.00) n = 1000	2.88 (0.00) n = 1000	3.58 (0.00) n = 1000	2.39 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.67 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.65 (0.00) n = 1000	0.72 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.50 (0.00) n = 1000	0.61 (0.00) n = 1000	0.63 (0.00) n = 1000	0.71 (0.00) n = 1000	0.49 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación: Periodo Observación = 1095 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.7 (a = 630)		p = 0.23 (b = 69)		
Tercera Recaída		p = 0.5 (a = 315)		p = 0.17 (b = 12)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 94)		p = 0.1 (b = 1)		

Tabla 5.9.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.2) y no expuestos (RR = 3).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	2.84 (0.01) n = 1000	5.90 (0.03) n = 1000	12.61 (0.08) n = 1000	1.72 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.00 (0.00) n = 497	0.65 (0.00) n = 1000	0.83 (0.00) n = 1000	0.92 (0.00) n = 1000	0.42 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.00 (0.00) n = 497	0.36 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000	0.81 (0.00) n = 1000	0.26 (0.00) n = 1000
	FP_E	0.00 (0.00) n = 503	-	-	-	-
	FP_T	0.00 (0.00) n = 503	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.20 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.10 (0.00) n = 1000
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	1.29 (0.00) n = 1000	1.80 (0.00) n = 1000	3.02 (0.00) n = 1000	1.15 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.00 (0.00) n = 1000	0.22 (0.00) n = 1000	0.44 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.13 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.00 (0.00) n = 1000	0.13 (0.00) n = 1000	0.31 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000	0.08 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.9 (b = 900)		
Segunda Recaída		p = 0.9 (a = 810)		p = 0.7 (b = 630)		
Tercera Recaída		p = 0.9 (a = 729)		p = 0.5 (b = 315)		
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 656)		p = 0.3 (b = 94)		

Tabla 5.10. - Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo creciente y las probabilidades de recaer iguales en expuestos a través de las recaídas (0.9) y diferentes en no expuestos (decremento de 0.2).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	1.53 (0.00) n = 1000	2.25 (0.01) n = 1000	3.28 (0.05) n = 1000	1.22 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 507	0.35 (0.00) n = 1000	0.55 (0.00) n = 1000	0.70 (0.00) n = 1000	0.18 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.00 (0.00) n = 507	0.20 (0.00) n = 1000	0.38 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000	0.10 (0.00) n = 1000
	FP _E	0.00 (0.00) n = 493	-	-	-	-
	FP _T	0.00 (0.00) n = 493	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.10 (0.00) n = 1000	0.20 (0.00) n = 1000	0.30 (0.00) n = 1000	0.04 (0.00) n = 1000
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	1.33 (0.00) n = 1000	1.67 (0.00) n = 1000	2.03 (0.00) n = 1000	1.14 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 1000	0.25 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000	0.12 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.00 (0.00) n = 1000	0.14 (0.00) n = 1000	0.28 (0.00) n = 1000	0.41 (0.00) n = 1000	0.07 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.4 (a = 120)		p = 0.3 (b = 90)		
Tercera Recaída		p = 0.5 (a = 60)		p = 0.3 (b = 27)		
Cuarta Recaída		p = 0.6 (a = 36)		p = 0.3 (b = 8)		

Tabla 5.11 .- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo creciente y las probabilidades de recaer diferentes en expuestos a través de las recaídas (incremento de 0.1) y iguales en no expuestos (0.3).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	2.26 (0.01) n = 1000	4.82 (0.03) n = 1000	12.37 (0.22) n = 1000	1.55 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 510	0.56 (0.00) n = 1000	0.79 (0.00) n = 1000	0.92 (0.00) n = 1000	0.35 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.00 (0.00) n = 510	0.35 (0.00) n = 1000	0.63 (0.00) n = 1000	0.85 (0.00) n = 1000	0.21 (0.00) n = 1000
	FP _E	0.00 (0.00) n = 490	-	-	-	-
	FP _T	0.00 (0.00) n = 490	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.20 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.10 (0.00) n = 1000
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	1.67 (0.00) n = 1000	2.33 (0.00) n = 1000	3.02 (0.00) n = 1000	1.32 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.24 (0.00) n = 1000
	PA _T	0.00 (0.00) n = 1000	0.25 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000	0.62 (0.00) n = 1000	0.15 (0.00) n = 1000
	FP _E	-	-	-	-	-
	FP _T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.5 (a = 150)		p = 0.3 (b = 90)		
Tercera Recaída		p = 0.7 (a = 105)		p = 0.3 (b = 27)		
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 94)		p = 0.3 (b = 8)		

Tabla 5.12.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo creciente y las probabilidades de recaer diferentes en expuestos a través de las recaídas (incremento de 0.2) y iguales en no expuestos (0.3).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	14.39 (0.04) n = 1000	7.69 (0.02) n = 1000	4.82 (0.02) n = 1000	3.27 (0.04) n = 1000	6.43 (0.01) n = 1000
	PA_E	0.93 (0.00) n = 1000	0.87 (0.00) n = 1000	0.79 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000	0.84 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.70 (0.00) n = 1000	0.77 (0.00) n = 1000	0.75 (0.00) n = 1000	0.68 (0.00) n = 1000	0.72 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Datos de Riesgo	EA	0.60 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.30 (0.00) n = 1000	0.41 (0.00) n = 1000
	RR	3.00 (0.00) n = 1000	2.67 (0.00) n = 1000	2.33 (0.00) n = 1000	2.02 (0.00) n = 1000	2.37 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.67 (0.00) n = 1000	0.63 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.50 (0.00) n = 1000	0.56 (0.00) n = 1000	0.54 (0.00) n = 1000	0.49 (0.00) n = 1000	0.49 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación: Periodo Observación = 1095 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.8 (a = 720)		p = 0.3 (b = 90)		
Tercera Recaída		p = 0.7 (a = 504)		p = 0.3 (b = 27)		
Cuarta Recaída		p = 0.6 (a = 302)		p = 0.3 (b = 8)		

Tabla 5.13 .- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo decreciente y las probabilidades de recaer diferentes en expuestos a través de las recaídas (decremento de 0.1) y iguales en no expuestos (0.3).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	14.40 (0.04) n = 1000	4.89 (0.01) n = 1000	2.25 (0.01) n = 1000	1.01 (0.01) n = 1000	4.99 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.93 (0.00) n = 1000	0.80 (0.00) n = 1000	0.55 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 784	0.80 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.70 (0.00) n = 1000	0.70 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 784	0.66 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	0.01 (0.01) n = 216	-
	FP_T	-	-	-	0.01 (0.00) n = 216	-
Datos de Riesgo	EA	0.60 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.20 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.36 (0.00) n = 1000
	RR	3.00 (0.00) n = 1000	2.33 (0.00) n = 1000	1.67 (0.00) n = 1000	1.01 (0.00) n = 1000	2.21 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.67 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.55 (0.00) n = 1000
	PA_T	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.37 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000
	FP_E	-	-	-	-	-
	FP_T	-	-	-	-	-
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n₁ = 1000)		No Expuestos (n₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.7 (a = 630)		p = 0.3 (b = 90)		
Tercera Recaída		p = 0.5 (a = 315)		p = 0.3 (b = 27)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 94)		p = 0.3 (b = 8)		

Tabla 5.14.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo decreciente y las probabilidades de recaer diferentes en expuestos a través de las recaídas (decremento de 0.2) y iguales en no expuestos (0.3).

5.2.1.3.- El factor de exposición es un factor de protección.

En las tablas 5.15 a 5.25 se muestran los resultados de las distribuciones de las condiciones en las que el factor de exposición es un factor de protección. Al igual que para el caso de que el factor de exposición era un factor de riesgo se ha de diferenciar tres situaciones claras, aquella en la que el riesgo relativo es constante a través de las diferentes recaídas (tablas 5.15 a 5.20), aquella en la que la fuerza del factor de protección aumenta a medida que aumenta el orden de la recaída (tablas 5.21 a 5.23) y la situación en la que la fuerza de la asociación disminuye a medida que aumenta el orden de la recaída (tablas 5.24 y 5.25).

En el caso de que el riesgo relativo sea igual para las cuatro recaídas se ha diferenciar la situación en que las probabilidades 'a priori' o riesgos individuales son iguales a través de las recaídas entre expuestos y no expuestos (tablas 5.15 y 5.16 con un riesgo relativo de 0.75 y 0.5 respectivamente) de aquella en la que los riesgos individuales son diferentes a través de las recaídas (tablas 5.17 a 5.20).

En las condiciones en las que los riesgos individuales son constantes a través de las recaídas (tablas 5.15 y 5.16) se observa como el efecto absoluto, la razón de tasas o el riesgo relativo y la fracción prevenida entre expuestos son constantes a través de las recaídas tanto para datos de tiempo en riesgo como para datos de riesgo, aunque la fuerza de la asociación (en relación a las medidas de razón) y del efecto son mayores para datos de tiempo en riesgo que de riesgo al igual que ocurría en el caso de que el factor de exposición era un factor de riesgo, no así para el efecto absoluto que es prácticamente nulo ya que las densidades de incidencia son muy pequeñas. En relación a las medidas de asociación de las recaídas en estos casos se observa que estas tienden hacia el valor nulo al igual que ocurría en el caso de que el factor de exposición era un factor de riesgo, situación totalmente lógica tal y como se comentó anteriormente, ya que se tiene en cuenta a los sujetos que pueden sufrir una quinta recaída, ya sea a nivel de personas en riesgo o a nivel de tiempo en riesgo, por lo que la fuerza de la asociación tiende a ser inferior porque se ha fijado que no aparezca ningún caso nuevo en una quinta recaída. Con respecto a la fracción prevenida en el total de sujetos estudiados, cabe destacar que su valor disminuye a medida que aumenta el orden de la recaída, siendo por tanto su efecto inferior, debido al hecho de que la proporción de expuestos entre los sujetos que recaen disminuye a medida que disminuye el orden de la recaída y por tanto el indicador global no es un buen indicador resumen.

Los resultados que se muestran en las tablas 5.17 a 5.20 corresponden a las condiciones en las que el riesgo relativo era constante a través de las recaídas (0.75 y 0.5) pero con riesgos individuales de recaer diferentes a través de las recaídas para expuestos y para no expuestos (con un decremento de 0.1 y de 0.2 para este último grupo y adecuando las del grupo de expuestos para obtener un riesgo relativo de 0.75 y de 0.5). Para el caso de datos de riesgo se observa como el riesgo relativo y la fracción prevenida en expuestos son constantes a través de las recaídas (riesgo relativo igual a 0.75 y fracción prevenida en expuestos igual a 0.25 en las tablas 5.17 y 5.19, y riesgo relativo igual a 0.5 y fracción prevenida en expuestos igual a 0.5 en las tablas 5.18 y 5.20), en las cuatro tablas se observa como el indicador global de estas medidas está infraestimando la medida de asociación y de efecto, es decir su valor tiende hacia el valor nulo (1 y 0 respectivamente) ya que para su cálculo se tiene en cuenta en el denominador los sujetos que pueden sufrir una quinta recaída. En relación al efecto absoluto se puede apreciar como éste no se mantiene constante a través de las recaídas sino que su valor disminuye, resultado totalmente lógico ya que el riesgo de recaer es diferente a través de las recaídas y además disminuye más rápidamente entre no expuestos que entre expuestos, por lo que el efecto absoluto es inferior a medida que aumenta el orden de la recaída. Lo mismo ocurre con la fracción prevenida total. La variabilidad de las distribuciones de estas medidas es nula debido a como se han generado los datos (riesgos individuales constantes).

En relación a los resultados obtenidos para datos de tiempo en riesgo en estas cuatro condiciones, se observa que el efecto absoluto es prácticamente cero para todas las recaídas y en consecuencia el indicador global también es igual a cero, valores totalmente lógicos ya que las densidades de incidencia en expuestos y no expuestos son muy pequeñas porque el tiempo en riesgo es muy grande en relación al número de nuevas recaídas en cada episodio del trastorno. Ahora bien, en relación a la razón de tasas y la fracción prevenida en expuestos y en el total de la muestra estudiada la fuerza de la asociación y del efecto disminuyen a medida que aumenta el orden de la recaída (tienden hacia el valor nulo) resultados totalmente lógicos ya que la densidad de incidencia entre expuestos disminuye más rápidamente de valor entre los expuestos que entre los no expuestos (el tiempo en riesgo aumenta más rápidamente de valor en expuestos que en no expuestos en relación al número de nuevas recaídas aparecidas en cada episodio para cada uno de los dos grupos). Además en el caso de la fracción prevenida total está influyendo la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas que disminuye a medida que disminuye el orden de la recaída provocando en consecuencia, que la fuerza del efecto para la fracción prevenida total disminuya con mayor rapidez que para la fracción prevenida en expuestos. En consecuencia las medidas globales de asociación y de efecto no son unos indicadores adecuados sino que se ha de interpretar cada una de las medidas obtenidas en cada recaída con el fin de

explicar el proceso de las recaídas, en relación al factor de protección bajo estudio. La variabilidad de las distribuciones de estos indicadores es prácticamente nula en todos los casos.

En las tablas 5.21 a 5.23 se muestran los resultados para el caso en que la fuerza de asociación entre las recaídas y el factor de protección aumenta a medida que aumenta el orden de la recaída, siendo nula la relación entre el factor de protección y la recaída para la primera recaída (efecto absoluto igual a 0, razón de tasas en torno a 1 y riesgo relativo igual a 1, y fracciones prevenidas o en su caso, cuando la razón de tasas es igual o superior a 1, proporciones atribuibles iguales a 0). A partir de la segunda recaída se aprecia como para la razón de tasas, el riesgo relativo y las fracciones prevenidas aumenta la fuerza de la asociación y del efecto a medida que aumenta el orden de la recaída siendo más abrupto este cambio en las medidas obtenidas para datos de tiempo en riesgo que para las de datos de riesgo en general, por otra parte este cambio no es tan marcado en la fracción prevenida total debido al hecho de que la proporción de exposición entre las nuevas recaídas disminuye a medida que aumenta el orden de la recaída produciendo que el incremento en esta medida se vea afectado, aunque no llega a cambiar el sentido del efecto como ocurría en el caso de que el factor de exposición era un factor de riesgo. En relación al efecto absoluto se aprecia como en el caso de trabajar con datos de riesgo la fuerza de la asociación aumenta a medida que aumenta el orden de la recaída en tanto que para datos de tiempo en riesgo el efecto absoluto es prácticamente cero, resultado totalmente lógico ya que las densidades de incidencia son muy bajas (los tiempos en riesgo totales son muy grandes en relación al número de nuevas recaídas aparecidas para cada episodio) En consecuencia, para las medidas en las que la fuerza de la asociación es diferente a través de las recaídas, tanto en el caso de datos de tiempo en riesgo como en el caso de datos de riesgo el indicador global para el estudio de las recaídas no es un buen indicador resumen ya que queda sesgado hacia el valor nulo, es decir, hacia los valores que tomaban estas medidas en las primeras recaídas porque son las que tienen un tamaño de muestra superior.

En las tablas 5.24 y 5.25 se muestran los resultados para las dos condiciones en las que la fuerza de la asociación y en consecuencia la fuerza del efecto disminuye a medida que aumenta el orden de la recaída.

En la tabla 5.24 se observa como a medida que aumenta el orden de la recaída el efecto absoluto para datos de riesgo, la razón de tasas, el riesgo relativo y las fracciones prevenidas (en expuestos y en el total) tanto para datos de tiempo en riesgo como para datos de riesgo disminuyen en relación a la fuerza de la asociación y en consecuencia del efecto establecidas. Este cambio es, en general, más abrupto para los datos de tiempo en riesgo que para los datos de riesgo; además se debe destacar que para la fracción prevenida total este cambio es más

marcado que para la fracción prevenida en expuestos ya que además del hecho de que disminuya la fuerza de la asociación para la razón de tasas o para el riesgo relativo disminuye también la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas. De todo ello se desprende que las medidas globales para el estudio del proceso de las recaídas no son adecuadas, observándose un sesgo hacia los valores que se producían en las primeras recaídas ya que el tamaño de muestra era mayor. Por otra parte, cabe remarcar el hecho de que el efecto absoluto para datos de tiempo en riesgo es prácticamente 0 para todas las recaídas y en consecuencia el indicador global es adecuado, ello es debido al hecho de que las densidades de incidencia de las recaídas son muy pequeñas (los tiempos en riesgo son muy grandes en relación al número de nuevas recaídas aparecidas por episodio en expuestos y en no expuestos).

En relación a los resultados de la tabla 5.25 las conclusiones obtenidas para los resultados de la tabla 5.24 son extrapolables a los de esta tabla, con la salvedad de que en la cuarta recaída no existe relación entre el factor de protección y el trastorno, hecho que queda evidenciado en los resultados expuestos, ya que el efecto absoluto es igual a 0, la razón de tasas y el riesgo relativo son prácticamente iguales a 1 (0.99) y las fracciones prevenidas (en expuestos y en el total) o en su caso las proporciones atribuibles (en las 189 muestras en las que la razón de tasas era igual o superior a 1) son prácticamente 0, tanto si se trabaja con datos de tiempo en riesgo como si se trabaja con datos de riesgo.

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000				
	RT	0.31 (0.00) n = 1000	0.32 (0.00) n = 1000	0.33 (0.00) n = 1000	0.34 (0.00) n = 1000	0.49 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.69 (0.00) n = 1000	0.68 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.66 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.49 (0.00) n = 1000	0.44 (0.00) n = 1000	0.38 (0.00) n = 1000	0.32 (0.00) n = 1000	0.27 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	-0.23 (0.00) n = 1000	-0.22 (0.00) n = 1000	-0.22 (0.00) n = 1000	-0.22 (0.00) n = 1000	-0.13 (0.00) n = 1000
	RR	0.75 (0.00) n = 1000	0.82 (0.00) n = 1000			
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.25 (0.00) n = 1000	0.18 (0.00) n = 1000			
	FP_T	0.13 (0.00) n = 1000	0.11 (0.00) n = 1000	0.09 (0.00) n = 1000	0.07 (0.00) n = 1000	0.07 (0.00) n = 1000

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.675 (a = 675)	p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída	p = 0.675 (a = 456)	p = 0.9 (b = 810)
Tercera Recaída	p = 0.675 (a = 307)	p = 0.9 (b = 729)
Cuarta Recaída	p = 0.675 (a = 207)	p = 0.9 (b = 656)

Tabla 5.15.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y no expuestos (RR = 0.75).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	-0.01 (0.00) n = 1000	-0.01 (0.00) n = 1000	-0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	0.13 (0.00) n = 1000	0.13 (0.00) n = 1000	0.14 (0.00) n = 1000	0.15 (0.00) n = 1000	0.22 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.87 (0.00) n = 1000	0.87 (0.00) n = 1000	0.86 (0.00) n = 1000	0.85 (0.00) n = 1000	0.78 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.69 (0.00) n = 1000	0.56 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.25 (0.00) n = 1000	0.42 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	-0.45 (0.00) n = 1000	-0.45 (0.00) n = 1000	-0.45 (0.00) n = 1000	-0.45 (0.00) n = 1000	-0.32 (0.00) n = 1000
	RR	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.42 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.25 (0.00) n = 1000	0.17 (0.00) n = 1000	0.10 (0.00) n = 1000	0.06 (0.00) n = 1000	0.13 (0.00) n = 1000
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.45 (a = 450)		p = 0.9 (b = 900)		
Segunda Recaída		p = 0.45 (a = 202)		p = 0.9 (b = 810)		
Tercera Recaída		p = 0.45 (a = 91)		p = 0.9 (b = 729)		
Cuarta Recaída		p = 0.45 (a = 41)		p = 0.9 (b = 656)		

Tabla 5.16.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y no expuestos (RR = 0.5).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000				
	RT	0.31 (0.00) n = 1000	0.43 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000	0.54 (0.00) n = 1000
	PA _E	-	-	-	-	-
	PA _T	-	-	-	-	-
	FP _E	0.69 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000	0.49 (0.00) n = 1000	0.42 (0.00) n = 1000	0.46 (0.00) n = 1000
	FP _T	0.49 (0.00) n = 1000	0.33 (0.00) n = 1000	0.22 (0.00) n = 1000	0.15 (0.00) n = 1000	0.24 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	-0.23 (0.00) n = 1000	-0.20 (0.00) n = 1000	-0.17 (0.00) n = 1000	-0.15 (0.00) n = 1000	-0.13 (0.00) n = 1000
	RR	0.75 (0.00) n = 1000	0.82 (0.00) n = 1000			
	PA _E	-	-	-	-	-
	PA _T	-	-	-	-	-
	FP _E	0.25 (0.00) n = 1000	0.18 (0.00) n = 1000			
	FP _T	0.13 (0.00) n = 1000	0.11 (0.00) n = 1000	0.09 (0.00) n = 1000	0.07 (0.00) n = 1000	0.07 (0.00) n = 1000

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.675 (a = 675)	p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída	p = 0.6 (a = 405)	p = 0.8 (b = 720)
Tercera Recaída	p = 0.525 (a = 213)	p = 0.7 (b = 504)
Cuarta Recaída	p = 0.45 (a = 96)	p = 0.6 (b = 302)

Tabla 5.17.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en no expuestos (decremento de 0.1) y expuestos (RR = 0.75).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	0.13 (0.00) n = 1000	0.20 (0.00) n = 1000	0.26 (0.00) n = 1000	0.31 (0.00) n = 1000	0.26 (0.00) n = 1000
	PA _E	-	-	-	-	-
	PA _T	-	-	-	-	-
	FP _E	0.87 (0.00) n = 1000	0.80 (0.00) n = 1000	0.74 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000	0.74 (0.00) n = 1000
	FP _T	0.69 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000	0.24 (0.00) n = 1000	0.11 (0.00) n = 1000	0.39 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	-0.45 (0.00) n = 1000	-0.40 (0.00) n = 1000	-0.35 (0.00) n = 1000	-0.30 (0.00) n = 1000	-0.29 (0.00) n = 1000
	RR	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.59 (0.00) n = 1000
	PA _E	-	-	-	-	-
	PA _T	-	-	-	-	-
	FP _E	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.41 (0.00) n = 1000
	FP _T	0.25 (0.00) n = 1000	0.17 (0.00) n = 1000	0.10 (0.00) n = 1000	0.06 (0.00) n = 1000	0.14 (0.00) n = 1000
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.45 (a = 450)		p = 0.9 (b = 900)		
Segunda Recaída		p = 0.4 (a = 180)		p = 0.8 (b = 720)		
Tercera Recaída		p = 0.35 (a = 63)		p = 0.7 (b = 504)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 19)		p = 0.6 (b = 302)		

Tabla 5.18.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en no expuestos (decremento de 0.1) y expuestos (RR = 0.5).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000				
	RT	0.31 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000	0.62 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000	0.59 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.69 (0.00) n = 1000	0.49 (0.00) n = 1000	0.38 (0.00) n = 1000	0.31 (0.00) n = 1000	0.41 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.49 (0.00) n = 1000	0.26 (0.00) n = 1000	0.16 (0.00) n = 1000	0.10 (0.00) n = 1000	0.21 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	-0.23 (0.00) n = 1000	-0.18 (0.00) n = 1000	-0.12 (0.00) n = 1000	-0.07 (0.00) n = 1000	-0.12 (0.00) n = 1000
	RR	0.75 (0.00) n = 1000	0.75 (0.00) n = 1000	0.75 (0.00) n = 1000	0.76 (0.00) n = 1000	0.82 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.25 (0.00) n = 1000	0.25 (0.00) n = 1000	0.25 (0.00) n = 1000	0.24 (0.00) n = 1000	0.18 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.13 (0.00) n = 1000	0.11 (0.00) n = 1000	0.09 (0.00) n = 1000	0.07 (0.00) n = 1000	0.08 (0.00) n = 1000

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.675 (a = 675)	p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída	p = 0.525 (a = 354)	p = 0.7 (b = 630)
Tercera Recaída	p = 0.375 (a = 133)	p = 0.5 (b = 315)
Cuarta Recaída	p = 0.225 (a = 30)	p = 0.3 (b = 94)

Tabla 5.19 .- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en no expuestos (decremento de 0.2) y expuestos (RR = 0.75).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	0.13 (0.00) n = 1000	0.25 (0.00) n = 1000	0.35 (0.00) n = 1000	0.44 (0.00) n = 1000	0.31 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.87 (0.00) n = 1000	0.75 (0.00) n = 1000	0.65 (0.00) n = 1000	0.56 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.69 (0.00) n = 1000	0.37 (0.00) n = 1000	0.17 (0.00) n = 1000	0.07 (0.00) n = 1000	0.36 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	-0.45 (0.00) n = 1000	-0.35 (0.00) n = 1000	-0.25 (0.00) n = 1000	-0.14 (0.00) n = 1000	-0.27 (0.00) n = 1000
	RR	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.52 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.50 (0.00) n = 1000	0.48 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.25 (0.00) n = 1000	0.17 (0.00) n = 1000	0.10 (0.00) n = 1000	0.05 (0.00) n = 1000	0.14 (0.00) n = 1000
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n₁ = 1000)		No Expuestos (n₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.45 (a = 450)		p = 0.9 (b = 900)		
Segunda Recaída		p = 0.35 (a = 157)		p = 0.7 (b = 630)		
Tercera Recaída		p = 0.25 (a = 39)		p = 0.5 (b = 315)		
Cuarta Recaída		p = 0.15 (a = 6)		p = 0.3 (b = 94)		

Tabla 5.20.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en no expuestos (decremento de 0.2) y expuestos (RR = 0.5).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global															
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	-0.01 (0.00) n = 1000	-0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000															
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	0.35 (0.00) n = 1000	0.17 (0.00) n = 1000	0.08 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000															
	PA_E	0.00 (0.00) n = 492	-	-	-	-															
	PA_T	0.00 (0.00) n = 492	-	-	-	-															
	FP_E	0.00 (0.00) n = 508	0.65 (0.00) n = 1000	0.83 (0.00) n = 1000	0.92 (0.00) n = 1000	0.42 (0.00) n = 1000															
	FP_T	0.00 (0.00) n = 508	0.45 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.59 (0.00) n = 1000	0.22 (0.00) n = 1000															
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	-0.20 (0.00) n = 1000	-0.40 (0.00) n = 1000	-0.60 (0.00) n = 1000	-0.10 (0.00) n = 1000															
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	0.78 (0.00) n = 1000	0.56 (0.00) n = 1000	0.33 (0.00) n = 1000	0.87 (0.00) n = 1000															
	PA_E	0.00 (0.00) n = 1000	-	-	-	-															
	PA_T	0.00 (0.00) n = 1000	-	-	-	-															
	FP_E	-	0.22 (0.00) n = 1000	0.44 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.13 (0.00) n = 1000															
	FP_T	-	0.11 (0.00) n = 1000	0.19 (0.00) n = 1000	0.20 (0.00) n = 1000	0.05 (0.00) n = 1000															
<p>Características de la Simulación:</p> <p>Periodo Observación = 1095</p> <p>Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15</p> <p>Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15</p> <table border="0" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="text-align: left;">Probabilidades a priori</td> <td style="text-align: center;">Expuestos (n₁ = 1000)</td> <td style="text-align: center;">No Expuestos (n₀ = 1000)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Primera Recaída</td> <td style="text-align: center;">p = 0.9 (a = 900)</td> <td style="text-align: center;">p = 0.9 (b = 900)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Segunda Recaída</td> <td style="text-align: center;">p = 0.7 (a = 630)</td> <td style="text-align: center;">p = 0.9 (b = 810)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Tercera Recaída</td> <td style="text-align: center;">p = 0.5 (a = 315)</td> <td style="text-align: center;">p = 0.9 (b = 729)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Cuarta Recaída</td> <td style="text-align: center;">p = 0.3 (a = 94)</td> <td style="text-align: center;">p = 0.9 (b = 656)</td> </tr> </table>							Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)	Primera Recaída	p = 0.9 (a = 900)	p = 0.9 (b = 900)	Segunda Recaída	p = 0.7 (a = 630)	p = 0.9 (b = 810)	Tercera Recaída	p = 0.5 (a = 315)	p = 0.9 (b = 729)	Cuarta Recaída	p = 0.3 (a = 94)	p = 0.9 (b = 656)
Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)																			
Primera Recaída	p = 0.9 (a = 900)	p = 0.9 (b = 900)																			
Segunda Recaída	p = 0.7 (a = 630)	p = 0.9 (b = 810)																			
Tercera Recaída	p = 0.5 (a = 315)	p = 0.9 (b = 729)																			
Cuarta Recaída	p = 0.3 (a = 94)	p = 0.9 (b = 656)																			

Tabla 5.21.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección creciente y las probabilidades de recaer diferentes en expuestos a través de las recaídas (decremento 0.2) y iguales en no expuestos (0.9).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	0.65 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000	0.30 (0.00) n = 1000	0.82 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.00 (0.00) n = 515	-	-	-	-
	PA_T	0.00 (0.00) n = 515	-	-	-	-
	FP_E	0.00 (0.00) n = 485	0.35 (0.00) n = 1000	0.55 (0.00) n = 1000	0.70 (0.00) n = 1000	0.18 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.00 (0.00) n = 485	0.19 (0.00) n = 1000	0.28 (0.00) n = 1000	0.29 (0.00) n = 1000	0.09 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	-0.10 (0.00) n = 1000	-0.20 (0.00) n = 1000	-0.30 (0.00) n = 1000	-0.04 (0.00) n = 1000
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	0.75 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.49 (0.00) n = 1000	0.88 (0.00) n = 1000
	PA_E	0.00 (0.00) n = 1000	-	-	-	-
	PA_T	0.00 (0.00) n = 1000	-	-	-	-
	FP_E	-	0.25 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000	0.12 (0.00) n = 1000
	FP_T	-	0.13 (0.00) n = 1000	0.17 (0.00) n = 1000	0.16 (0.00) n = 1000	0.06 (0.00) n = 1000
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.4 (b = 120)		
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.5 (b = 60)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.6 (b = 36)		

Tabla 5.22.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección creciente y las probabilidades de recaer iguales en expuestos a través de las recaídas (0.3) y diferentes en no expuestos (incremento de 0.1).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	-0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	1.00 (0.00) n = 1000	0.44 (0.00) n = 1000	0.21 (0.00) n = 1000	0.08 (0.00) n = 1000	0.65 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 490	-	-	-	-
	PA _T	0.00 (0.00) n = 490	-	-	-	-
	FP _E	0.00 (0.00) n = 510	0.56 (0.00) n = 1000	0.79 (0.00) n = 1000	0.92 (0.00) n = 1000	0.35 (0.00) n = 1000
	FP _T	0.00 (0.00) n = 510	0.32 (0.00) n = 1000	0.44 (0.00) n = 1000	0.47 (0.00) n = 1000	0.18 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	0.00 (0.00) n = 1000	-0.20 (0.00) n = 1000	-0.40 (0.00) n = 1000	-0.60 (0.00) n = 1000	-0.10 (0.00) n = 1000
	RR	1.00 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.43 (0.00) n = 1000	0.33 (0.00) n = 1000	0.76 (0.00) n = 1000
	PA _E	0.00 (0.00) n = 1000	-	-	-	-
	PA _T	0.00 (0.00) n = 1000	-	-	-	-
	FP _E	-	0.40 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000	0.67 (0.00) n = 1000	0.24 (0.00) n = 1000
	FP _T	-	0.20 (0.00) n = 1000	0.21 (0.00) n = 1000	0.14 (0.00) n = 1000	0.11 (0.00) n = 1000
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.5 (b = 150)		
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.7 (b = 105)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.9 (b = 94)		

Tabla 5.23.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección creciente y las probabilidades de recaer iguales en expuestos a través de las recaídas (0.3) y diferentes en no expuestos (incremento de 0.2).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	-0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	0.07 (0.00) n = 1000	0.13 (0.00) n = 1000	0.21 (0.00) n = 1000	0.31 (0.00) n = 1000	0.16 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.93 (0.00) n = 1000	0.87 (0.00) n = 1000	0.79 (0.00) n = 1000	0.69 (0.00) n = 1000	0.84 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.77 (0.00) n = 1000	0.43 (0.00) n = 1000	0.16 (0.00) n = 1000	0.06 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	-0.60 (0.00) n = 1000	-0.50 (0.00) n = 1000	-0.40 (0.00) n = 1000	-0.30 (0.00) n = 1000	-0.41 (0.00) n = 1000
	RR	0.33 (0.00) n = 1000	0.38 (0.00) n = 1000	0.43 (0.00) n = 1000	0.49 (0.00) n = 1000	0.42 (0.00) n = 1000
	PA_E	-	-	-	-	-
	PA_T	-	-	-	-	-
	FP_E	0.67 (0.00) n = 1000	0.63 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000	0.51 (0.00) n = 1000	0.58 (0.00) n = 1000
	FP_T	0.33 (0.00) n = 1000	0.16 (0.00) n = 1000	0.06 (0.00) n = 1000	0.03 (0.00) n = 1000	0.17 (0.00) n = 1000
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.9 (b = 900)		
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.8 (b = 720)		
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.7 (b = 504)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.6 (b = 302)		

Tabla 5.24.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección decreciente y las probabilidades de recaer iguales en expuestos a través de las recaídas (0.3) y diferentes en no expuestos (decremento de 0.1).

		1ª recaída	2ª recaída	3ª recaída	4ª recaída	Global
Datos de Tiempo en Riesgo	EA	-0.01 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000
	RT	0.07 (0.00) n = 1000	0.20 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000	0.99 (0.01) n = 1000	0.20 (0.00) n = 1000
	PA _E	-	-	-	0.01 (0.00) n = 189	-
	PA _T	-	-	-	0.00 (0.00) n = 189	-
	FP _E	0.93 (0.00) n = 1000	0.80 (0.00) n = 1000	0.55 (0.00) n = 1000	0.01 (0.01) n = 811	0.80 (0.00) n = 1000
	FP _T	0.77 (0.00) n = 1000	0.33 (0.00) n = 1000	0.09 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 811	0.42 (0.00) n = 1000
Datos de Riesgo	EA	-0.60 (0.00) n = 1000	-0.40 (0.00) n = 1000	-0.20 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	-0.36 (0.00) n = 1000
	RR	0.33 (0.00) n = 1000	0.43 (0.00) n = 1000	0.60 (0.00) n = 1000	0.99 (0.00) n = 1000	0.45 (0.00) n = 1000
	PA _E	-	-	-	-	-
	PA _T	-	-	-	-	-
	FP _E	0.67 (0.00) n = 1000	0.57 (0.00) n = 1000	0.40 (0.00) n = 1000	0.01 (0.00) n = 1000	0.55 (0.00) n = 1000
	FP _T	0.33 (0.00) n = 1000	0.14 (0.00) n = 1000	0.05 (0.00) n = 1000	0.00 (0.00) n = 1000	0.18 (0.00) n = 1000

Características de la Simulación:

Periodo Observación = 1095

Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15

Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori

Expuestos (n₁ = 1000)

No Expuestos (n₀ = 1000)

Primera Recaída

p = 0.3 (a = 300)

p = 0.9 (b = 900)

Segunda Recaída

p = 0.3 (a = 90)

p = 0.7 (b = 630)

Tercera Recaída

p = 0.3 (a = 27)

p = 0.5 (b = 315)

Cuarta Recaída

p = 0.3 (a = 8)

p = 0.3 (b = 94)

Tabla 5.25.- Relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección decreciente y las probabilidades de recaer iguales en expuestos a través de las recaídas (0.3) y diferentes en no expuestos (decremento de 0.2).

5.2.2.- Estimación por intervalo de confianza de las medidas de asociación y de efecto.

Como ya se ha comentado en el apartado de procedimiento, la estimación por intervalo de confianza, a partir del error estándar y de los límites basados en el test, de las diferentes medidas de asociación y de efecto derivadas en el capítulo anterior sólo se han calculado para diez de las condiciones generadas para el análisis de la estimación puntual de estas medidas, ya que se escogió cada una de las condiciones prototípicas de las diferentes situaciones planteadas; por otra parte sólo se obtuvieron los intervalos de confianza para uno de los mil ficheros generados en cada una de las diez condiciones escogidas porque se consideró que era suficiente para ejemplificar su obtención y la interpretación que se debe hacer en cada una de las situaciones propuestas.

Al igual que se ha hecho para el análisis de la estimación puntual de las medidas de asociación y efecto consideramos oportuno diferenciar el análisis realizado para los intervalos de confianza en tres grandes bloques, el caso de que no exista relación entre el factor de exposición y las recaídas (tablas 5.26 a 5.31), el caso de que el factor de exposición sea un factor de riesgo (tablas 5.32 a 5.43) y en último lugar el caso de que el factor de exposición sea un factor de protección (tablas 5.44 a 5.55).

5.2.2.1.- No relación entre el factor de exposición y las recaídas.

Para esta situación se presenta el análisis de dos condiciones, aquella en la que el número de sujetos que recaen en cada episodio es equiprobable (tablas 5.26 a 5.28) y aquella en la que la probabilidad de recaer es igual para expuestos y no expuestos y es alta (tablas 5.29 a 5.31). Tanto en una situación como en la otra y tal como se comentó en el apartado anterior todas las estimaciones puntuales realizadas a partir de los datos de tiempo en riesgo y de los datos de riesgo muestran la no existencia de relación entre el factor de exposición y las recaídas.

Si nos fijamos en los intervalos de confianza, ya sean los obtenidos a partir del error estándar o bien los obtenidos a partir de los límites basados en el test, se puede observar la no existencia de relación entre el factor de exposición y las recaídas. Así pues, para el efecto absoluto (tablas 5.26 y 5.29) se observa que el 0 está dentro de todos los intervalos de confianza obtenidos, en el caso de la razón de tasas y el riesgo relativo (tablas 5.27 y 5.30) se observa también como el 1 está dentro de todos los intervalos de confianza obtenidos y finalmente para

la proporción atribuible en expuestos y en el total o en su caso para la fracción prevenida en expuestos y en el total (tablas 5.28 y 5.31) el 0 también está contenido en el intervalo de confianza.

Por otra parte los intervalos de confianza obtenidos para todas las medidas de asociación y de efecto están solapados entre sí a través de las recaídas, con lo cual es adecuado obtener la medida de relación de las recaídas como un único indicador resumen ya que se puede llegar a la conclusión de que los diferentes indicadores obtenidos para cada una de las recaídas son iguales entre sí.

Cabe remarcar el hecho de que para datos de riesgo, no ha sido posible obtener el intervalo de confianza ya que la χ era igual a 0, porque los datos se han generado de tal manera que la no existencia de relación era perfecta. No obstante para los datos que sí se ha podido obtener los intervalos de confianza basados en el test, si se comparan con los obtenidos a partir del error estándar se observa que son exactamente iguales.

Por otra parte, debe destacarse el hecho que para todas y cada una de las medidas obtenidas a medida que aumentaba el orden de la recaída la precisión obtenida en el intervalo de confianza disminuía, aspecto totalmente lógico si se tiene en cuenta que a medida que aumenta el orden de la recaída disminuye el número de observaciones o sujetos que están en riesgo de recaer y por tanto el error estándar es mayor y en consecuencia menor es la precisión de los intervalos de confianza.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.000007	- 0.000286 ÷ 0.000301	- 0.000286 ÷ 0.000301
	Segunda	- 0.000001	- 0.000294 ÷ 0.000293	- 0.000294 ÷ 0.000293
	Tercera	- 0.000009	- 0.000296 ÷ 0.000278	- 0.000296 ÷ 0.000278
	Cuarta	0.000006	- 0.000240 ÷ 0.000252	- 0.000240 ÷ 0.000252
	Global	0.000001	- 0.000126 ÷ 0.000129	- 0.000126 ÷ 0.000129
Datos de Riesgo	Primera	0	- 0.035062 ÷ 0.035062	-
	Segunda	0	- 0.042435 ÷ 0.042435	-
	Tercera	0	- 0.053210 ÷ 0.053210	-
	Cuarta	0	- 0.069124 ÷ 0.069124	-
	Global	0	- 0.023838 ÷ 0.023838	-
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		p = 0.8 (a = 800)		p = 0.8 (b = 800)
Segunda Recaída		p = 0.75 (a = 600)		p = 0.75 (b = 600)
Tercera Recaída		p = 0.67 (a = 402)		p = 0.67 (b = 402)
Cuarta Recaída		p = 0.5 (a = 201)		p = 0.5 (b = 201)

Tabla 5.26.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de no relación entre el factor de exposición y el trastorno con una distribución uniforme en la aparición de nuevas recaídas en cada episodio.

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	1.002449	0.908869 ÷ 1.105664	0.908870 ÷ 1.105664
	Segunda	0.999805	0.892833 ÷ 1.119594	0.892833 ÷ 1.119594
	Tercera	0.995657	0.867101 ÷ 1.143273	0.867101 ÷ 1.143273
	Cuarta	1.004556	0.826156 ÷ 1.221466	0.826156 ÷ 1.221465
	Global	1.000704	0.940606 ÷ 1.064641	0.940606 ÷ 1.064641
Datos de Riesgo	Primera	1	0.957120 ÷ 1.044802	-
	Segunda	1	0.944991 ÷ 1.058212	-
	Tercera	1	0.923654 ÷ 1.082656	-
	Cuarta	1	0.870883 ÷ 1.148260	-
	Global	1	0.964891 ÷ 1.036386	-
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		p = 0.8 (a = 800)		p = 0.8 (b = 800)
Segunda Recaída		p = 0.75 (a = 600)		p = 0.75 (b = 600)
Tercera Recaída		p = 0.67 (a = 402)		p = 0.67 (b = 402)
Cuarta Recaída		p = 0.5 (a = 201)		p = 0.5 (b = 201)

Tabla 5.27.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de no relación entre el factor de exposición y el trastorno con una distribución uniforme en la aparición de nuevas recaídas en cada episodio.

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ³						
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza ⁴	Límites basados en el test	
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.002443	- 0.100268 ÷ 0.095566	- 0.100268 ÷ 0.095566	
		Total	0.001222	- 0.050134 ÷ 0.047783	- 0.048906 ÷ 0.048654	
	Segunda	Expuestos	0.000195	- 0.119594 ÷ 0.107167	- 0.119594 ÷ 0.107167	
		Total	0.000097	- 0.056423 ÷ 0.056617	- 0.058112 ÷ 0.055104	
	Tercera	Expuestos	0.004343	- 0.143273 ÷ 0.132899	- 0.143273 ÷ 0.132899	
		Total	0.002176	- 0.066848 ÷ 0.071180	- 0.069317 ÷ 0.068890	
	Cuarta	Expuestos	0.004529	- 0.210426 ÷ 0.181311	- 0.210426 ÷ 0.181311	
		Total	0.002265	- 0.105213 ÷ 0.090656	- 0.100074 ÷ 0.095083	
	Global	Expuestos	0.000703	- 0.063144 ÷ 0.060716	- 0.063144 ÷ 0.060716	
		Total	0.000352	- 0.031572 ÷ 0.030358	- 0.031083 ÷ 0.030828	
	Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0	- 0.044802 ÷ 0.042880	-
			Total	0	- 0.022401 ÷ 0.021440	-
Segunda		Expuestos	0	- 0.058212 ÷ 0.055009	-	
		Total	0	- 0.029106 ÷ 0.027505	-	
Tercera		Expuestos	0	- 0.082656 ÷ 0.076346	-	
		Total	0	- 0.041328 ÷ 0.038173	-	
Cuarta		Expuestos	0	- 0.148256 ÷ 0.129117	-	
		Total	0	- 0.074130 ÷ 0.064559	-	
Global		Expuestos	0	- 0.036386 ÷ 0.035109	-	
		Total	0	- 0.018193 ÷ 0.017554	-	

Características de la Simulación:

Período Observación = 1095

Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15

Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.8 (a = 800)	p = 0.8 (b = 800)
Segunda Recaída	p = 0.75 (a = 600)	p = 0.75 (b = 600)
Tercera Recaída	p = 0.67 (a = 402)	p = 0.67 (b = 402)
Cuarta Recaída	p = 0.5 (a = 201)	p = 0.5 (b = 201)

Tabla 5.28.- Estimación por intervalo de confianza de la proporción atribuible en expuestos y en el total y de la fracción prevenida en expuestos y en el total en la condición de no relación entre el factor de exposición y el trastorno con una distribución uniforme en la aparición de nuevas recaídas en cada episodio.

³ Para las recaídas segunda y tercera en datos de tiempo en riesgo de esta tabla se ha obtenido la fracción prevenida en expuestos y en el total, ya que la razón de tasas era inferior a 1; para el resto de recaídas y para el indicador global se ha obtenido la proporción atribuible en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran iguales o superiores a 1.

⁴ Los intervalos de confianza de esta tabla, así como de otras tablas del presente capítulo se muestran fuera de los límites posibles, pero se ha preferido dejar los valores obtenidos a pesar de saber que no son posibles.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	- 0.000016	- 0.000524 ÷ 0.000492	- 0.000524 ÷ 0.000492
	Segunda	0.000023	- 0.000556 ÷ 0.000602	- 0.000556 ÷ 0.000602
	Tercera	0.000023	- 0.000640 ÷ 0.000686	- 0.000640 ÷ 0.000686
	Cuarta	- 0.000050	- 0.000812 ÷ 0.000711	- 0.000812 ÷ 0.000711
	Global	- 0.000010	- 0.000179 ÷ 0.000160	- 0.000179 ÷ 0.000160
Datos de Riesgo	Primera	0	- 0.026296 ÷ 0.026296	-
	Segunda	0	- 0.027719 ÷ 0.027719	-
	Tercera	0	- 0.029218 ÷ 0.029218	-
	Cuarta	0	- 0.030817 ÷ 0.030817	-
	Global	0	- 0.018609 ÷ 0.018609	-
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída		p = 0.9 (a = 810)		p = 0.9 (b = 810)
Tercera Recaída		p = 0.9 (a = 729)		p = 0.9 (b = 729)
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 656)		p = 0.9 (b = 656)

Tabla 5.29.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de no relación entre el factor de exposición y el trastorno con un riesgo de recaer alto (0.9).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.997114	0.909113 ÷ 1.093633	0.909113 ÷ 1.093633
	Segunda	1.003921	0.910756 ÷ 1.106615	0.910756 ÷ 1.106615
	Tercera	1.003565	0.905650 ÷ 1.112067	0.905650 ÷ 1.112067
	Cuarta	0.992864	0.891023 ÷ 1.106344	0.891023 ÷ 1.106344
	Global	0.997208	0.948740 ÷ 1.048152	0.948740 ÷ 1.048152
Datos de Riesgo	Primera	1	0.971205 ÷ 1.029649	-
	Segunda	1	0.969671 ÷ 1.031278	-
	Tercera	1	0.968057 ÷ 1.032997	-
	Cuarta	1	0.966333 ÷ 1.034840	-
	Global	1	0.975679 ÷ 1.024927	-
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída		p = 0.9 (a = 810)		p = 0.9 (b = 810)
Tercera Recaída		p = 0.9 (a = 729)		p = 0.9 (b = 729)
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 656)		p = 0.9 (b = 656)

Tabla 5.30.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de no relación entre el factor de exposición y el trastorno con un riesgo de recaer alto (0.9).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ⁵					
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.002886	- 0.093633 ÷ 0.090887	- 0.093633 0.090887
		Total	0.001445	- 0.044723 ÷ 0.047607	- 0.045803 ÷ 0.046558
	Segunda	Expuestos	0.003905	- 0.097989 ÷ 0.096344	- 0.097989 ÷ 0.096344
		Total	0.001953	- 0.048994 ÷ 0.048172	- 0.047802 ÷ 0.049345
	Tercera	Expuestos	0.003553	- 0.104179 ÷ 0.100774	- 0.104179 ÷ 0.100774
		Total	0.001776	- 0.052090 ÷ 0.050387	- 0.050753 ÷ 0.051680
	Cuarta	Expuestos	0.007136	- 0.106344 ÷ 0.108977	- 0.106344 ÷ 0.108977
		Total	0.003581	- 0.050487 ÷ 0.057629	- 0.051924 ÷ 0.056157
	Global	Expuestos	0.002792	- 0.048152 ÷ 0.051260	- 0.048152 ÷ 0.051260
		Total	0.001398	- 0.023510 ÷ 0.026304	- 0.023810 ÷ 0.025985
Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0	- 0.029649 ÷ 0.028795	-
		Total	0	- 0.014824 ÷ 0.014398	-
	Segunda	Expuestos	0	- 0.031278 ÷ 0.030329	-
		Total	0	- 0.015639 ÷ 0.015164	-
	Tercera	Expuestos	0	- 0.032997 ÷ 0.031943	-
		Total	0	- 0.016499 ÷ 0.015972	-
	Cuarta	Expuestos	0	- 0.034840 ÷ 0.033667	-
		Total	0	- 0.017420 ÷ 0.016833	-
	Global	Expuestos	0	- 0.024927 ÷ 0.024321	-
		Total	0	- 0.012464 ÷ 0.012160	-
Características de la Simulación:					
Periodo Observación = 1095					
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15					
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15					
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)	
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.9 (b = 900)	
Segunda Recaída		p = 0.9 (a = 810)		p = 0.9 (b = 810)	
Tercera Recaída		p = 0.9 (a = 729)		p = 0.9 (b = 729)	
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 656)		p = 0.9 (b = 656)	

Tabla 5.31.- Estimación por intervalo de confianza de la proporción atribuible en expuestos y en el total y de la fracción prevenida en expuestos y en el total en la condición de no relación entre el factor de exposición y el trastorno con un riesgo de recaer alto (0.9).

⁵ Para las recaídas primera y cuarta y el indicador global en datos de tiempo en riesgo de esta tabla se ha obtenido la fracción prevenida en expuestos y en el total, ya que la razón de tasas era inferior a 1; para el resto se ha obtenido la proporción atribuible en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran iguales o superiores a 1.

5.2.2.2.- El factor de exposición es un factor de riesgo.

En las tablas 5.32 a 5.43 se muestran los intervalos de confianza obtenidos para los ficheros de datos de las condiciones en las que el factor de exposición era un factor de riesgo. Para este caso se ha de diferenciar cuatro situaciones, aquella en la que el riesgo relativo es constante para las cuatro recaídas y las probabilidades de recaer son también constantes en expuestos (0.9) y en no expuestos (0.3) (tablas 5.32 a 5.34), aquella en la que el riesgo relativo es constante a través de las recaídas pero que las probabilidades de recaer no son constantes a través de las recaídas (tablas 5.35 a 5.37), aquella en la que el factor de exposición es un factor de riesgo creciente (tablas 5.38 a 5.40), y finalmente la situación en la que el factor de exposición es un factor de riesgo decreciente (tablas 5.41 a 5.43).

Para la primera condición se observa en las tablas 5.32, 5.33 y 5.34 como los intervalos de confianza para el efecto absoluto, la razón de tasas y el riesgo relativo y la proporción atribuible entre expuestos están perfectamente solapados unos con otros a través de las recaídas tanto para datos de tiempo en riesgo como para datos de riesgo, por lo que las estimaciones globales de estos indicadores son adecuadas, no obstante si comparamos los intervalos de confianza obtenidos para estas estimaciones con los obtenidos para las diferentes recaídas se observa que prácticamente no están solapados (en algunos casos, el efecto absoluto para datos de riesgo, la razón de tasas, el riesgo relativo, y la proporción atribuible en expuestos, los intervalos de confianza de las estimaciones globales quedan parcial o totalmente solapados con los de la cuarta recaída e incluso con los de alguna otra recaída), lo que pone de manifiesto la subestimación de estos indicadores a nivel global con respecto a los obtenidos en cada una de las recaídas tal y como se puso de manifiesto en el análisis de la estimación puntual de estas medidas.

En relación a la proporción atribuible total (tabla 5.34) se puede observar como algunos de ellos no están solapados como por ejemplo los de las tres primeras recaídas entre sí para datos de tiempo en riesgo lo que pone de manifiesto la existencia de diferencias en la estimación de la proporción atribuible total a través de las recaídas y en consecuencia la inadecuación de la obtención del indicador global como medida resumen.

Por otra parte, especial mención merece el hecho de que para los tres tipos de indicadores a medida que aumenta el orden de la recaída disminuye la precisión de los

intervalos de confianza y además que en general son más precisos los intervalos de confianza obtenidos a partir de los límites basados en el test que los obtenidos a partir del error estándar.

Con respecto a la segunda condición (tablas 5.35 a 5.37) se observa como los intervalos de confianza para el efecto absoluto, ya sea a partir de datos de tiempo en riesgo como de datos de riesgo, no están prácticamente solapados, lo que pone de manifiesto la inadecuación de la estimación global de este indicador, por otra parte debe destacarse que en general los intervalos de confianza obtenidos a partir del error estándar son más precisos que los obtenidos a partir de los límites basados en el test. En relación a la razón de tasas (tabla 5.36) se observa como los intervalos de confianza de la primera y segunda recaída no están solapados, por lo que la relación entre el factor de riesgo y las recaídas es superior en la primera que en la segunda recaída, y que con las otras recaídas se observa que están solapados porque son de amplitudes muy diferentes (baja precisión para las últimas recaídas), pero para el riesgo relativo los intervalos de confianza están solapados entre sí, lo que indica que es adecuado obtener la estimación global, aunque nuevamente los intervalos de confianza obtenidos para ésta no están solapados con los obtenidos para la primera y segunda recaídas; por otra parte cabe remarcar el hecho de que los intervalos de confianza obtenidos a partir de los límites basados en el test son más precisos que los obtenidos a partir del error estándar. En relación a la proporción atribuible en expuestos y en el total (tabla 5.37) se observa que para algunas recaídas sus intervalos de confianza no están solapados en el caso de trabajar con datos de tiempo en riesgo, resultado totalmente lógico ya que las razones de tasas también eran diferentes entre sí; por otra parte en relación a los datos de riesgo para la proporción atribuible total sucede lo mismo que para datos de tiempo en riesgo, pero no así para la proporción atribuible en expuestos en las que sus intervalos de confianza están solapados; para todas las proporciones atribuibles obtenidas los intervalos de confianza obtenidos a partir de los límites basados en el test son más precisos que los obtenidos a partir del error estándar, a excepción de algunos obtenidos para la proporción atribuible total (primera y segunda recaídas y indicador global para datos de tiempo en riesgo).

Por otra parte y al igual que ocurría en la condición anterior a medida que aumenta el orden de la recaída disminuye la precisión de los intervalos de confianza calculados por ambos métodos, lo que provoca que algunos de ellos queden totalmente solapados, debido a que en algunas recaídas el número de sujetos que recae en el grupo de no expuestos es prácticamente nulo.

Con respecto a la tercera condición, en la que el factor de riesgo es creciente (tablas 5.38 a 5.40) se observa como para las tres medidas los intervalos de confianza a través de las recaídas prácticamente no están solapados, ya sea para datos de tiempo en riesgo como para

datos de riesgo, lo que es congruente con la forma en la que se han generado los datos, ya que para esta situación se pretendía que el factor de riesgo aumentara su fuerza a medida que aumentaba el orden de la recaída, y en consecuencia la estimación global de estos indicadores no es adecuada.

Por otra parte debe mencionarse que nuevamente a medida que aumenta el orden de la recaída disminuye la precisión del intervalo de confianza para ambos métodos y que en general son más precisos los intervalos obtenidos a partir de los límites basados en el test que los obtenidos a partir del error estándar, a excepción del efecto absoluto de la primera recaída para datos de riesgo, la proporción atribuible total en la segunda, tercera y cuarta recaídas y la global para datos de tiempo en riesgo y la proporción atribuible total para la segunda recaída y global para datos de riesgo en la que la situación es la inversa. Además hay que decir que los intervalos de confianza de los límites basados en el test para la primera recaída en datos de riesgo no se han podido computar porque es la situación perfecta de no existencia de relación con lo que el valor de χ era igual a 0.

Finalmente con respecto a la última condición en la que el factor de riesgo disminuía su efecto a medida que aumentaba el orden de la recaída (tablas 5.41 a 5.43) cabe destacar que los datos muestran que se cumple perfectamente esta situación, ya que para los tres indicadores obtenidos a medida que aumenta el orden de las recaídas disminuye la fuerza de la asociación y los intervalos de confianza prácticamente no están solapados a excepción de la proporción atribuible total para datos de tiempo en riesgo y datos de riesgo para la cual los intervalos de confianza de la primera y segunda recaída están solapados. Como consecuencia de todo lo expuesto, nuevamente se pone de manifiesto la inadecuación de la obtención de cualquiera de los indicadores globales para el estudio de la relación entre el factor de riesgo y las recaídas en esta condición.

Cabe remarcar que, nuevamente, a medida que aumenta el orden de la recaída disminuye la precisión de los intervalos de confianza para ambos métodos y que para el efecto absoluto en general son más precisos los intervalos obtenidos a partir del error estándar, en tanto que para el resto de medidas son más precisos los intervalos de confianza obtenidos a partir de los límites basados en el test a excepción de los intervalos para la proporción atribuible total para datos de tiempo en riesgo y para la primera y cuarta recaídas para datos de riesgo en que la situación es la inversa.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.005117	0.004755 ÷ 0.005479	0.004927 ÷ 0.005306
	Segunda	0.005506	0.005088 ÷ 0.005925	0.005159 ÷ 0.005854
	Tercera	0.005945	0.005443 ÷ 0.006447	0.005264 ÷ 0.006626
	Cuarta	0.006449	0.005790 ÷ 0.007107	0.005078 ÷ 0.007819
	Global	0.003007	0.002881 ÷ 0.003132	0.002889 ÷ 0.003125
Datos de Riesgo	Primera	0.600000	0.566052 ÷ 0.633948	0.557048 ÷ 0.642952
	Segunda	0.600000	0.544563 ÷ 0.655437	0.543396 ÷ 0.656604
	Tercera	0.600000	0.503095 ÷ 0.696905	0.520117 ÷ 0.679883
	Cuarta	0.603567	0.429954 ÷ 0.777179	0.477901 ÷ 0.729232
	Global	0.457554	0.430399 ÷ 0.484709	0.428576 ÷ 0.486533

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.9 (a = 900)	p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída	p = 0.9 (a = 810)	p = 0.3 (b = 90)
Tercera Recaída	p = 0.9 (a = 729)	p = 0.3 (b = 27)
Cuarta Recaída	p = 0.9 (a = 656)	p = 0.3 (b = 8)

Tabla 5.32.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y no expuestos (RR = 3).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	14.376965	12.615933 ÷ 16.383814	13.025373 ÷ 15.868805
	Segunda	13.852195	11.141378 ÷ 17.222583	11.736201 ÷ 16.349695
	Tercera	13.166861	8.967252 ÷ 19.333262	9.800181 ÷ 17.690104
	Cuarta	12.676641	6.312828 ÷ 25.455664	7.387966 ÷ 21.751215
	Global	8.563322	7.737638 ÷ 9.477115	7.871460 ÷ 9.315994
Datos de Riesgo	Primera	3.000000	2.722927 ÷ 3.305267	2.773100 ÷ 3.245465
	Segunda	3.000000	2.520331 ÷ 3.570960	2.704641 ÷ 3.327613
	Tercera	3.000000	2.186252 ÷ 4.116635	2.591780 ÷ 3.472517
	Cuarta	3.037037	1.697354 ÷ 5.434101	2.409916 ÷ 3.827351
	Global	2.534152	2.335753 ÷ 2.749404	2.389222 ÷ 2.687874

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.9 (a = 900)	p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída	p = 0.9 (a = 810)	p = 0.3 (b = 90)
Tercera Recaída	p = 0.9 (a = 729)	p = 0.3 (b = 27)
Cuarta Recaída	p = 0.9 (a = 656)	p = 0.3 (b = 8)

Tabla 5.33.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y no expuestos (RR = 3).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ⁶						
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test	
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.930444	0.920735 ÷ 0.938964	0.923227 ÷ 0.936983	
		Total	0.697833	0.690551 ÷ 0.704223	0.684138 ÷ 0.710934	
	Segunda	Expuestos	0.927809	0.910244 ÷ 0.941937	0.914794 ÷ 0.938837	
		Total	0.835028	0.819220 ÷ 0.847743	0.815174 ÷ 0.852750	
	Tercera	Expuestos	0.924052	0.888483 ÷ 0.948276	0.897961 ÷ 0.943471	
		Total	0.891050	0.856752 ÷ 0.914409	0.859550 ÷ 0.915485	
	Cuarta	Expuestos	0.921115	0.841592 ÷ 0.960716	0.864645 ÷ 0.954026	
		Total	0.910017	0.831453 ÷ 0.949141	0.849863 ÷ 0.946070	
	Global	Expuestos	0.883223	0.870762 ÷ 0.894483	0.872959 ÷ 0.892658	
		Total	0.776584	0.765627 ÷ 0.786484	0.763054 ÷ 0.789341	
	Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0.666667	0.632748 ÷ 0.697453	0.639393 ÷ 0.691878
			Total	0.500000	0.474561 ÷ 0.523089	0.474564 ÷ 0.524205
Segunda		Expuestos	0.666667	0.603227 ÷ 0.719963	0.630265 ÷ 0.699484	
		Total	0.600000	0.542904 ÷ 0.647967	0.563884 ÷ 0.633125	
Tercera		Expuestos	0.666667	0.542596 ÷ 0.757083	0.614165 ÷ 0.712024	
		Total	0.642857	0.523218 ÷ 0.730044	0.590385 ÷ 0.688608	
Cuarta		Expuestos	0.670732	0.410848 ÷ 0.815977	0.585048 ÷ 0.738723	
		Total	0.662651	0.405898 ÷ 0.806146	0.577005 ÷ 0.730955	
Global		Expuestos	0.605391	0.571872 ÷ 0.636285	0.581454 ÷ 0.627959	
		Total	0.532297	0.502825 ÷ 0.559461	0.509236 ÷ 0.554273	
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.9 (a = 810)		p = 0.3 (b = 90)		
Tercera Recaída		p = 0.9 (a = 729)		p = 0.3 (b = 27)		
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 656)		p = 0.3 (b = 8)		

Tabla 5.34.- Estimación por intervalo de confianza de la proporción atribuible en expuestos y en el total en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y no expuestos (RR = 3).

⁶ Para todas las recaídas y para el indicador global se ha obtenido la proporción atribuible en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran superiores a 1.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.005125	0.004763 ÷ 0.005488	0.004935 ÷ 0.005315
	Segunda	0.001795	0.001617 ÷ 0.001973	0.001598 ÷ 0.001992
	Tercera	0.000854	0.000672 ÷ 0.001037	0.000557 ÷ 0.001151
	Cuarta	0.000435	0.000163 ÷ 0.000706	- 0.000089 ÷ 0.000958
	Global	0.001627	0.001532 ÷ 0.001723	0.001535 ÷ 0.001720
Datos de Riesgo	Primera	0.600000	0.566052 ÷ 0.633948	0.557048 ÷ 0.642952
	Segunda	0.470000	0.413749 ÷ 0.526251	0.405535 ÷ 0.534465
	Tercera	0.326087	0.228500 ÷ 0.423674	0.201985 ÷ 0.450189
	Cuarta	0.215079	0.050738 ÷ 0.379420	-0.047045 ÷ 0.477204
	Global	0.383337	0.354193 ÷ 0.412482	0.351458 ÷ 0.415217
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída		p = 0.7 (a = 630)		p = 0.23 (b = 69)
Tercera Recaída		p = 0.5 (a = 315)		p = 0.17 (b = 12)
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 94)		p = 0.1 (b = 1)

Tabla 5.35.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.2) y no expuestos (RR = 3).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	14.393240	12.630215 ÷ 16.402362	13.040410 ÷ 15.886415
	Segunda	6.971266	5.437149 ÷ 8.938242	5.631622 ÷ 8.629583
	Tercera	4.532086	2.546456 ÷ 8.066035	2.680787 ÷ 7.661855
	Cuarta	4.453361	0.620805 ÷ 31.946318	0.737250 ÷ 26.900542
	Global	5.565679	4.987337 ÷ 6.211086	5.049551 ÷ 6.134562
Datos de Riesgo	Primera	3.000000	2.722927 ÷ 3.305267	2.773100 ÷ 3.245465
	Segunda	3.043478	2.463489 ÷ 3.760016	2.612592 ÷ 3.545429
	Tercera	2.875000	1.708991 ÷ 4.836554	1.923489 ÷ 4.297205
	Cuarta	3.580952	0.544138 ÷ 23.566120	0.756524 ÷ 16.950192
	Global	2.386838	2.183221 ÷ 2.609444	2.220250 ÷ 2.565925
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída		p = 0.7 (a = 630)		p = 0.23 (b = 69)
Tercera Recaída		p = 0.5 (a = 315)		p = 0.17 (b = 12)
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 94)		p = 0.1 (b = 1)

Tabla 5.36.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de relación entre el factor de riesgo y el trastorno, siendo las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.2) y no expuestos (RR = 3).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ⁷						
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test	
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.930523	0.920825 ÷ 0.939033	0.923315 ÷ 0.937053	
		Total	0.697892	0.690619 ÷ 0.704275	0.684207 ÷ 0.710985	
	Segunda	Expuestos	0.856554	0.816080 ÷ 0.888121	0.822431 ÷ 0.884120	
		Total	0.772001	0.735523 ÷ 0.800453	0.731778 ÷ 0.806193	
	Tercera	Expuestos	0.779351	0.607297 ÷ 0.876023	0.626975 ÷ 0.869483	
		Total	0.750751	0.585011 ÷ 0.843876	0.596096 ÷ 0.846188	
	Cuarta	Expuestos	0.775450	- 0.610813 ÷ 0.968697	- 0.356392 ÷ 0.962826	
		Total	0.767288	- 0.604383 ÷ 0.958501	- 0.346544 ÷ 0.959782	
	Global	Expuestos	0.820327	0.799492 ÷ 0.838998	0.801963 ÷ 0.836989	
		Total	0.685314	0.667908 ÷ 0.700912	0.663997 ÷ 0.705280	
	Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0.666667	0.632748 ÷ 0.697453	0.639393 ÷ 0.691878
			Total	0.500000	0.474561 ÷ 0.523089	0.474564 ÷ 0.524205
Segunda		Expuestos	0.671429	0.594072 ÷ 0.734044	0.617238 ÷ 0.717947	
		Total	0.605150	0.535429 ÷ 0.661584	0.551477 ÷ 0.652401	
Tercera		Expuestos	0.652174	0.414859 ÷ 0.793241	0.480111 ÷ 0.767291	
		Total	0.628241	0.399635 ÷ 0.764131	0.458235 ÷ 0.744899	
Cuarta		Expuestos	0.720745	- 0.837769 ÷ 0.957566	- 0.321836 ÷ 0.941004	
		Total	0.713158	- 0.828951 ÷ 0.947487	- 0.314108 ÷ 0.937388	
Global		Expuestos	0.581036	0.541961 ÷ 0.616777	0.549600 ÷ 0.610277	
		Total	0.485406	0.452763 ÷ 0.515265	0.456174 ÷ 0.513067	
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.7 (a = 630)		p = 0.23 (b = 69)		
Tercera Recaída		p = 0.5 (a = 315)		p = 0.17 (b = 12)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 94)		p = 0.1 (b = 1)		

Tabla 5.37.- Estimación por intervalo de confianza de la proporción atribuible en expuestos y en el total en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.2) y no expuestos (RR = 3).

⁷ Para todas las recaídas y para el indicador global se ha obtenido la proporción atribuible en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran superiores a 1.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0	- 0.000061 ÷ 0.000061	- 0.000061 ÷ 0.000061
	Segunda	0.000534	0.000356 ÷ 0.000712	0.000366 ÷ 0.000702
	Tercera	0.001877	0.001388 ÷ 0.002366	0.001422 ÷ 0.002332
	Cuarta	0.006302	0.004862 ÷ 0.007743	0.004887 ÷ 0.007718
	Global	0.000217	0.000156 ÷ 0.000277	0.000156 ÷ 0.000277
Datos de Riesgo	Primera	0	- 0.040168 ÷ 0.040168	- -
	Segunda	0.200000	0.123251 ÷ 0.276749	0.121535 ÷ 0.278465
	Tercera	0.400000	0.280242 ÷ 0.519758	0.269717 ÷ 0.530283
	Cuarta	0.598942	0.417014 ÷ 0.780870	0.421030 ÷ 0.776854
	Global	0.095326	0.061856 ÷ 0.128796	0.061522 ÷ 0.129131

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.3 (a = 300)	p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída	p = 0.5 (a = 150)	p = 0.3 (b = 90)
Tercera Recaída	p = 0.7 (a = 105)	p = 0.3 (b = 27)
Cuarta Recaída	p = 0.9 (a = 94)	p = 0.3 (b = 8)

Tabla 5.38.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo creciente y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (incremento de 0.2) e iguales en no expuestos (0.3).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	1.000282	0.852355 ÷ 1.173881	0.852355 ÷ 1.173881
	Segunda	2.246496	1.729857 ÷ 2.917436	1.742007 ÷ 2.897088
	Tercera	4.835780	3.168044 ÷ 7.381453	3.299959 ÷ 7.086382
	Cuarta	12.244981	5.949253 ÷ 25.203089	6.975417 ÷ 21.495425
	Global	1.545417	1.367508 ÷ 1.746473	1.368822 ÷ 1.744797
Datos de Riesgo	Primera	1	0.874683 ÷ 1.143271	-
	Segunda	1.666667	1.355572 ÷ 2.049156	1.363991 ÷ 2.036508
	Tercera	2.333333	1.673258 ÷ 3.253799	1.770613 ÷ 3.074893
	Cuarta	3.021429	1.683292 ÷ 5.423321	2.175547 ÷ 4.196201
	Global	1.319623	1.194446 ÷ 1.457919	1.196014 ÷ 1.456008

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.3 (a = 300)	p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída	p = 0.5 (a = 150)	p = 0.3 (b = 90)
Tercera Recaída	p = 0.7 (a = 105)	p = 0.3 (b = 27)
Cuarta Recaída	p = 0.9 (a = 94)	p = 0.3 (b = 8)

Tabla 5.39.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de relación entre el factor de riesgo creciente y el trastorno, siendo las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (incremento de 0.2) e iguales en no expuestos (0.3).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ⁸					
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.000282	- 0.173219 ÷ 0.148125	- 0.173219 0.148125
		Total	0.000141	- 0.086610 ÷ 0.074062	- 0.083146 ÷ 0.077024
	Segunda	Expuestos	0.554862	0.421917 ÷ 0.657233	0.425949 ÷ 0.654826
		Total	0.346789	0.263698 ÷ 0.410771	0.253258 ÷ 0.428605
	Tercera	Expuestos	0.793208	0.684348 ÷ 0.864525	0.696966 ÷ 0.858884
		Total	0.630961	0.544368 ÷ 0.687691	0.530061 ÷ 0.710197
	Cuarta	Expuestos	0.918334	0.831912 ÷ 0.960322	0.856639 ÷ 0.953478
		Total	0.846308	0.766664 ÷ 0.885003	0.765925 ÷ 0.899086
	Global	Expuestos	0.352926	0.268743 ÷ 0.427417	0.269445 ÷ 0.426867
		Total	0.213267	0.162397 ÷ 0.258281	0.158863 ÷ 0.264152
Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0	- 0.143271 ÷ 0.125317	-
		Total	0	- 0.071636 ÷ 0.062658	-
	Segunda	Expuestos	0.400000	0.262304 ÷ 0.511994	0.266857 ÷ 0.508963
		Total	0.250000	0.163940 ÷ 0.319996	0.160389 ÷ 0.330047
	Tercera	Expuestos	0.571429	0.402364 ÷ 0.692667	0.435224 ÷ 0.674785
		Total	0.454545	0.320062 ÷ 0.550985	0.335495 ÷ 0.552268
	Cuarta	Expuestos	0.669031	0.405926 ÷ 0.815611	0.540345 ÷ 0.761689
		Total	0.616558	0.374089 ÷ 0.751642	0.490248 ÷ 0.711570
	Global	Expuestos	0.242208	0.162792 ÷ 0.314091	0.163889 ÷ 0.313191
		Total	0.146362	0.098373 ÷ 0.189800	0.097088 ÷ 0.192947
Características de la Simulación:					
Periodo Observación = 1095					
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15					
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15					
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)	
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)	
Segunda Recaída		p = 0.5 (a = 150)		p = 0.3 (b = 90)	
Tercera Recaída		p = 0.7 (a = 105)		p = 0.3 (b = 27)	
Cuarta Recaída		p = 0.9 (a = 94)		p = 0.3 (b = 8)	

Tabla 5.40.- Estimación por intervalo de confianza de la proporción atribuible en expuestos y en el total en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo creciente y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (incremento de 0.2) e iguales en no expuestos (0.3).

⁸ Para todas las recaídas y para el indicador global se ha obtenido la proporción atribuible en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran iguales o superiores a 1.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.005119	0.004757 ÷ 0.005481	0.004930 ÷ 0.005309
	Segunda	0.001666	0.001481 ÷ 0.001852	0.001458 ÷ 0.001875
	Tercera	0.000605	0.000385 ÷ 0.000825	0.000318 ÷ 0.000892
	Cuarta	0.000006	- 0.000394 ÷ 0.000405	- 0.000396 ÷ 0.000407
	Global	0.001585	0.001489 ÷ 0.001681	0.001492 ÷ 0.001678
Datos de Riesgo	Primera	0.600000	0.566052 ÷ 0.633948	0.557048 ÷ 0.642952
	Segunda	0.400000	0.340121 ÷ 0.459879	0.335960 ÷ 0.464040
	Tercera	0.200000	0.097588 ÷ 0.302412	0.089628 ÷ 0.310372
	Cuarta	0.002116	- 0.177382 ÷ 0.181615	- 0.177956 ÷ 0.182189
	Global	0.361503	0.332217 ÷ 0.390788	0.329975 ÷ 0.393030

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.9 (a = 900)	p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída	p = 0.7 (a = 630)	p = 0.3 (b = 90)
Tercera Recaída	p = 0.5 (a = 315)	p = 0.3 (b = 27)
Cuarta Recaída	p = 0.3 (a = 94)	p = 0.3 (b = 8)

Tabla 5.41.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo decreciente y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.2) e iguales en no expuestos (0.3).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	14.386506	12.624306 ÷ 16.394688	13.034189 ÷ 15.879129
	Segunda	4.899732	3.928720 ÷ 6.110738	4.014650 ÷ 5.979942
	Tercera	2.238280	1.510850 ÷ 3.315948	1.526695 ÷ 3.281532
	Cuarta	1.010150	0.490784 ÷ 2.079130	0.490785 ÷ 2.079124
	Global	4.988748	4.491593 ÷ 5.540931	4.539011 ÷ 5.483047
Datos de Riesgo	Primera	3.000000	2.722927 ÷ 3.305267	2.773100 ÷ 3.245465
	Segunda	2.333333	1.952732 ÷ 2.788117	2.037341 ÷ 2.672329
	Tercera	1.666667	1.204083 ÷ 2.306965	1.257243 ÷ 2.209420
	Cuarta	1.007143	0.549718 ÷ 1.845195	0.549654 ÷ 1.845411
	Global	2.212097	2.034340 ÷ 2.405386	2.064109 ÷ 2.370695

Características de la Simulación:
 Periodo Observación = 1095
 Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15
 Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15

Probabilidades a priori	Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída	p = 0.9 (a = 900)	p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída	p = 0.7 (a = 630)	p = 0.3 (b = 90)
Tercera Recaída	p = 0.5 (a = 315)	p = 0.3 (b = 27)
Cuarta Recaída	p = 0.3 (a = 94)	p = 0.3 (b = 8)

Tabla 5.42.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de relación entre el factor de riesgo decreciente y el trastorno, siendo las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.2) e iguales en no expuestos (0.3).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ⁹						
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test	
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.930490	0.920788 ÷ 0.939005	0.923279 ÷ 0.937024	
		Total	0.697868	0.690591 ÷ 0.704253	0.684178 ÷ 0.710964	
	Segunda	Expuestos	0.795907	0.745464 ÷ 0.836354	0.750912 ÷ 0.832774	
		Total	0.696419	0.652281 ÷ 0.731809	0.647483 ÷ 0.738562	
	Tercera	Expuestos	0.553228	0.338121 ÷ 0.698427	0.344990 ÷ 0.695264	
		Total	0.509552	0.311427 ÷ 0.643288	0.312109 ÷ 0.650324	
	Cuarta	Expuestos	0.010048	- 1.037556 ÷ 0.519030	- 1.037550 ÷ 0.519028	
		Total	0.009260	- 0.956180 ÷ 0.478321	- 0.926422 ÷ 0.490472	
	Global	Expuestos	0.799549	0.777362 ÷ 0.819525	0.779688 ÷ 0.817620	
		Total	0.655806	0.637608 ÷ 0.672191	0.633536 ÷ 0.676723	
	Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0.666667	0.632748 ÷ 0.697453	0.639393 ÷ 0.691878
			Total	0.500000	0.474561 ÷ 0.523089	0.474564 ÷ 0.524205
Segunda		Expuestos	0.571429	0.487897 ÷ 0.641335	0.509164 ÷ 0.625795	
		Total	0.500000	0.426910 ÷ 0.561168	0.441318 ÷ 0.552518	
Tercera		Expuestos	0.400000	0.169492 ÷ 0.566530	0.204609 ÷ 0.547392	
		Total	0.368421	0.156111 ÷ 0.521804	0.186114 ÷ 0.509892	
Cuarta		Expuestos	0.007092	- 0.819115 ÷ 0.458052	- 0.819328 ÷ 0.458115	
		Total	0.006536	- 0.754871 ÷ 0.422126	- 0.735636 ÷ 0.431349	
Global		Expuestos	0.547940	0.508440 ÷ 0.584266	0.515529 ÷ 0.578183	
		Total	0.449432	0.417033 ÷ 0.479227	0.420016 ÷ 0.477355	
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)	No Expuestos (n ₀ = 1000)			
Primera Recaída		p = 0.9 (a = 900)	p = 0.3 (b = 300)			
Segunda Recaída		p = 0.7 (a = 630)	p = 0.3 (b = 90)			
Tercera Recaída		p = 0.5 (a = 315)	p = 0.3 (b = 27)			
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 94)	p = 0.3 (b = 8)			

Tabla 5.43.- Estimación por intervalo de confianza de la proporción atribuible en expuestos y en el total en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de riesgo decreciente y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en expuestos (decremento de 0.2) e iguales en no expuestos (0.3).

⁹ Para todas las recaídas y para el indicador global se ha obtenido la proporción atribuible en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran superiores a 1.

5.2.2.3.- El factor de exposición es un factor de protección.

En las tablas 5.44 a 5.55 se muestran las estimaciones puntuales y por intervalo de confianza de los diferentes indicadores de relación propuestos en el capítulo 4 para aquellos casos en los que el factor de exposición era un factor de protección. En este caso se han de diferenciar cuatro situaciones típicas, aquella en la que el riesgo relativo es constante a través de las recaídas (0.5) y la probabilidad de recaer se mantiene constante a través de las recaídas tanto en expuestos como en no expuestos (tablas 5.44 a 5.46), aquella en la que el riesgo relativo es constante a través de las recaídas (0.5), pero que las probabilidades de recaer de una recaída a otra no son constantes (tablas 5.47 a 5.49), aquella situación en la que el factor de exposición es un factor de protección creciente (tablas 5.50 a 5.52) y finalmente la situación en la que el factor de exposición es un factor de protección decreciente (tablas 5.53 a 5.55).

Con respecto a la primera condición (tablas 5.44 a 5.46) se observa que los intervalos de confianza para el efecto absoluto, la razón de tasas y el riesgo relativo y la proporción atribuible entre expuestos están prácticamente solapados a través de las cuatro recaídas existentes, ya sea para datos de tiempo en riesgo o para datos de riesgo, lo que pone de manifiesto la adecuación de los indicadores globales para el estudio de las recaídas como medida resumen, aunque los intervalos de confianza de estos indicadores globales prácticamente no están solapados con los de las recaídas lo cual pone de manifiesto la tendencia hacia el valor nulo del indicador global con respecto a los obtenidos para cada recaída tal y como se puntualizó en el análisis de las estimaciones puntuales de las medidas de relación propuestas. Por otra parte cabe destacar el hecho de que los intervalos de confianza de las fracciones prevenidas totales, ya sea para datos de tiempo en riesgo o para datos de riesgo, no están solapados entre sí a través de las recaídas, lo cual pone de manifiesto la influencia de la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas en esta medida, que hace que cada vez la fracción prevenida total sea más pequeña y por tanto que la importancia del efecto del factor de protección a medida que aumenta el orden de la recaída disminuya.

Cabe remarcar el hecho de que a medida que aumenta el orden de la recaída disminuye la precisión de los intervalos de confianza para ambos métodos y que además en general son más precisos los intervalos de confianza para los límites basados en el test que los obtenidos a partir del error estándar, a excepción de en el efecto absoluto de la cuarta recaída para datos de tiempo en riesgo y para la tercera y cuarta recaídas para datos de riesgo en que la situación es la inversa.

En relación a la segunda condición (tablas 5.47 a 5.49) se observa como los intervalos de confianza del efecto absoluto (tabla 5.47) ya sea para datos de tiempo en riesgo como para datos de riesgo prácticamente no están solapados, lo que pone de manifiesto la diferencia en la relación entre el factor de protección y las recaídas a través de estas a nivel de medidas de diferencia, y en consecuencia la no adecuación de la obtención del efecto absoluto de las recaídas como indicador resumen. Con respecto a la razón de tasas (tabla 5.48) se observa como los intervalos de confianza de la primera, segunda y cuarta recaídas no están solapados entre sí lo que pone de manifiesto la diferencia de la fuerza del factor de protección a medida que aumenta el orden de la recaída, siendo esta menor; ahora bien en relación al riesgo relativo (tabla 5.48) se observa como los intervalos de confianza están solapados entre sí en las cuatro recaídas lo que pone de manifiesto la adecuación de la obtención del indicador global, aunque el intervalo de confianza de éste prácticamente no está solapado con los de cada recaída observándose una tendencia de su valor hacia el valor nulo debido a que tiene en cuenta el número de sujetos en riesgo de padecer una quinta recaída. En relación a la fracción prevenida en expuestos (tabla 5.49) se observa como los intervalos de confianza de la primera recaída con el resto de recaídas para datos de tiempo en riesgo no están solapados, resultado totalmente lógico ya que las razones de tasas eran diferentes entre sí, pero no así para datos de riesgo en que los intervalos de confianza están solapados entre sí como ocurría con los del riesgo relativo, y que los intervalos de confianza de la fracción prevenida total, ya sea para datos de tiempo en riesgo o para datos de riesgo, no están solapados entre sí evidenciando de esta manera la influencia de la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas, y en consecuencia la no adecuación del indicador global para la explicación de la relación entre el factor de protección y el proceso de las recaídas.

Cabe destacar además el hecho de que a medida que aumenta el orden de la recaída disminuye la precisión del intervalo de confianza para ambas estimaciones y que en general los intervalos de confianza obtenidos a partir de los límites basados en el test son más precisos que los obtenidos a partir del error estándar, a excepción de los calculados para el efecto absoluto que son prácticamente igual de precisos.

Con respecto a la tercera situación (tablas 5.50 a 5.52) se observa que los datos muestran como el factor de exposición es un factor de protección creciente, es decir que su efecto es cada vez mayor a medida que aumenta el orden de las recaídas para todos los indicadores calculados. Además, destacar que para la primera recaída todos y cada uno de los indicadores calculados muestran la ausencia de relación entre el factor de protección y las recaídas, ya que además de que las estimaciones puntuales están próximas al valor nulo, en sus intervalos de confianza está incluido éste para cada uno de los indicadores obtenidos, ya sea

para datos de tiempo en riesgo o para datos de riesgo, se ha de decir que para datos de riesgo se ha obtenido la proporción atribuible en expuestos y en el total ya que el riesgo relativo era igual a 1, y que además para este tipo de datos no se han podido obtener los intervalos de confianza a partir de los límites basados en el test porque el valor de χ era igual a 0 ya que es una situación perfecta de no relación. Por otra parte, tanto para datos de tiempo en riesgo como para datos de riesgo los intervalos de confianza prácticamente no están solapados para el efecto absoluto (tabla 5.50) y para la razón de tasas y el riesgo relativo (tabla 5.51); para datos de tiempo en riesgo para la fracción prevenida en expuestos (tabla 5.52) los intervalos de confianza no están solapados, en tanto que para datos de riesgo los intervalos de confianza de la fracción prevenida en expuestos no están solapados entre la segunda y la tercera recaída, y tampoco con la primera aunque en este caso el intervalo de confianza corresponde a la proporción atribuible como acabamos de comentar. Con respecto a la fracción prevenida total (tabla 5.52) cabe mencionar que sólo se observa un total solapamiento de los intervalos de confianza entre la tercera y cuarta recaídas para datos de tiempo en riesgo y entre la segunda y la tercera recaídas para datos de riesgo. De todo esto se desprende que la estimación de los indicadores globales no es adecuada en esta situación, observándose una tendencia hacia el valor nulo en los intervalos de confianza de estos indicadores.

Cabe remarcar el hecho de que los intervalos de confianza son menos precisos a medida que aumenta el orden de la recaída para ambos métodos y que además los intervalos de confianza obtenidos a partir de los límites basados en el test son más precisos que los basados en el error estándar, a excepción de los intervalos de confianza para los efectos absolutos que son prácticamente igual de precisos se obtengan por el método que se obtengan.

En relación a la última condición (tablas 5.53 a 5.55) se observa que el factor de exposición muestra un claro patrón como factor de protección decreciente para todos los indicadores obtenidos a medida que aumenta el orden de la recaída, y que los intervalos de confianza para todos los indicadores obtenidos recaída a recaída prácticamente no están solapados, en consecuencia los indicadores globales para el estudio de la relación del factor de protección con el proceso de las recaídas no son adecuados como indicadores resumen para esta condición.

Finalmente, destacar que los intervalos de confianza disminuyen en precisión a medida que aumenta el orden de la recaída para ambos métodos y que los intervalos de confianza obtenidos a partir de los límites basados en el test son más precisos que los obtenidos a partir del error estándar a excepción del efecto absoluto para datos de riesgo en que se produce la situación inversa.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	- 0.004782	- 0.005147 ÷ - 0.004417	- 0.005007 ÷ - 0.004558
	Segunda	- 0.005161	- 0.005586 ÷ - 0.004737	- 0.005497 ÷ - 0.004826
	Tercera	- 0.005561	- 0.006066 ÷ - 0.005056	- 0.006088 ÷ - 0.005033
	Cuarta	- 0.005948	- 0.006571 ÷ - 0.005324	- 0.006800 ÷ - 0.005095
	Global	- 0.002661	- 0.002792 ÷ - 0.002530	- 0.002786 ÷ - 0.002536
Datos de Riesgo	Primera	- 0.450000	- 0.486007 ÷ - 0.413993	- 0.491065 ÷ - 0.408935
	Segunda	- 0.451111	- 0.501072 ÷ - 0.401150	- 0.500153 ÷ - 0.402069
	Tercera	- 0.449505	- 0.521162 ÷ - 0.377848	- 0.509972 ÷ - 0.389038
	Cuarta	- 0.449313	- 0.553838 ÷ - 0.344788	- 0.527171 ÷ - 0.371456
	Global	- 0.316338	- 0.342863 ÷ - 0.289813	- 0.342682 ÷ - 0.289993
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		$p = 0.45$ ($a = 450$)		$p = 0.9$ ($b = 900$)
Segunda Recaída		$p = 0.45$ ($a = 202$)		$p = 0.9$ ($b = 810$)
Tercera Recaída		$p = 0.45$ ($a = 91$)		$p = 0.9$ ($b = 729$)
Cuarta Recaída		$p = 0.45$ ($a = 41$)		$p = 0.9$ ($b = 656$)

Tabla 5.44.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y en no expuestos (RR = 0.5).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.130107	0.116187 ÷ 0.145696	0.118234 ÷ 0.143173
	Segunda	0.133433	0.114371 ÷ 0.155670	0.117064 ÷ 0.152090
	Tercera	0.140064	0.112639 ÷ 0.174167	0.116243 ÷ 0.168767
	Cuarta	0.149293	0.108896 ÷ 0.204677	0.113677 ÷ 0.196067
	Global	0.219393	0.202857 ÷ 0.237278	0.204289 ÷ 0.235614
Datos de Riesgo	Primera	0.500000	0.465466 ÷ 0.537096	0.469353 ÷ 0.532649
	Segunda	0.498765	0.449200 ÷ 0.553800	0.462438 ÷ 0.537947
	Tercera	0.500550	0.429096 ÷ 0.583903	0.456055 ÷ 0.549386
	Cuarta	0.500687	0.398535 ÷ 0.629022	0.444127 ÷ 0.564450
	Global	0.581453	0.550213 ÷ 0.614466	0.555780 ÷ 0.608311
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		$p = 0.45$ ($a = 450$)		$p = 0.9$ ($b = 900$)
Segunda Recaída		$p = 0.45$ ($a = 202$)		$p = 0.9$ ($b = 810$)
Tercera Recaída		$p = 0.45$ ($a = 91$)		$p = 0.9$ ($b = 729$)
Cuarta Recaída		$p = 0.45$ ($a = 41$)		$p = 0.9$ ($b = 656$)

Tabla 5.45.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y en no expuestos (RR = 0.5).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ¹⁰					
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.869893	0.854304 ÷ 0.883813	0.856827 ÷ 0.881766
		Total	0.690273	0.661538 ÷ 0.717163	0.672762 ÷ 0.706847
	Segunda	Expuestos	0.866567	0.844330 ÷ 0.885629	0.847910 ÷ 0.882936
		Total	0.564520	0.519836 ÷ 0.607170	0.540351 ÷ 0.587419
	Tercera	Expuestos	0.859936	0.825833 ÷ 0.887361	0.831233 ÷ 0.883757
		Total	0.405237	0.344780 ÷ 0.466454	0.375195 ÷ 0.433835
	Cuarta	Expuestos	0.850707	0.795323 ÷ 0.891104	0.803933 ÷ 0.886323
		Total	0.251043	0.186048 ÷ 0.324944	0.219365 ÷ 0.281436
	Global	Expuestos	0.780607	0.762722 ÷ 0.797143	0.764386 ÷ 0.795711
		Total	0.418309	0.393825 ÷ 0.442656	0.403299 ÷ 0.432942
Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0.500000	0.462904 ÷ 0.534534	0.467351 ÷ 0.530647
		Total	0.250000	0.223173 ÷ 0.276827	0.230050 ÷ 0.269433
	Segunda	Expuestos	0.501235	0.446200 ÷ 0.550800	0.462053 ÷ 0.537562
		Total	0.167078	0.138542 ÷ 0.196627	0.150359 ÷ 0.183469
	Tercera	Expuestos	0.499450	0.416097 ÷ 0.570904	0.450614 ÷ 0.543945
		Total	0.099693	0.073287 ÷ 0.128655	0.086884 ÷ 0.112322
	Cuarta	Expuestos	0.499313	0.370978 ÷ 0.601465	0.435550 ÷ 0.555873
		Total	0.055412	0.000000 ÷ 0.081537	0.046035 ÷ 0.064696
	Global	Expuestos	0.418547	0.385534 ÷ 0.449787	0.391689 ÷ 0.444220
		Total	0.127009	0.112541 ÷ 0.141796	0.117078 ÷ 0.136829
Características de la Simulación:					
Periodo Observación = 1095					
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15					
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15					
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)	
Primera Recaída		p = 0.45 (a = 450)		p = 0.9 (b = 900)	
Segunda Recaída		p = 0.45 (a = 202)		p = 0.9 (b = 810)	
Tercera Recaída		p = 0.45 (a = 91)		p = 0.9 (b = 729)	
Cuarta Recaída		p = 0.45 (a = 41)		p = 0.9 (b = 656)	

Tabla 5.46.- Estimación por intervalo de confianza de la fracción prevenida en expuestos y en el total en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer constantes a través de las recaídas en expuestos y en no expuestos (RR = 0.5).

¹⁰ Para todas las recaídas y para el indicador global se ha obtenido la fracción prevenida en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran inferiores a 1.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	- 0.004774	- 0.005138 ÷ - 0.004409	- 0.004998 ÷ - 0.004549
	Segunda	- 0.001571	- 0.001755 ÷ - 0.001387	- 0.001756 ÷ - 0.001386
	Tercera	- 0.000717	- 0.000885 ÷ - 0.000548	- 0.000930 ÷ - 0.000504
	Cuarta	- 0.000309	- 0.000536 ÷ - 0.000083	- 0.000614 ÷ - 0.000004
	Global	- 0.001364	- 0.001464 ÷ - 0.001264	- 0.001462 ÷ - 0.001266
Datos de Riesgo	Primera	- 0.450000	- 0.486007 ÷ - 0.413993	- 0.491065 ÷ - 0.408935
	Segunda	- 0.351111	- 0.404362 ÷ - 0.297860	- 0.406928 ÷ - 0.295294
	Tercera	- 0.251592	- 0.329649 ÷ - 0.173536	- 0.338623 ÷ - 0.164562
	Cuarta	- 0.144567	- 0.268567 ÷ - 0.020566	- 0.294569 ÷ 0.005436
	Global	- 0.265075	- 0.294212 ÷ - 0.235938	- 0.294963 ÷ - 0.235187
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		p = 0.45 (a = 450)		p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída		p = 0.35 (a = 157)		p = 0.7 (b = 630)
Tercera Recaída		p = 0.25 (a = 39)		p = 0.5 (b = 315)
Cuarta Recaída		p = 0.15 (a = 6)		p = 0.3 (b = 94)

Tabla 5.47.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en no expuestos (decremento de 0.2) y en expuestos (RR = 0.5).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.130340	0.116395 ÷ 0.145956	0.118442 ÷ 0.143433
	Segunda	0.252484	0.211985 ÷ 0.300721	0.214775 ÷ 0.296815
	Tercera	0.343875	0.246550 ÷ 0.479619	0.250348 ÷ 0.472343
	Cuarta	0.443102	0.194123 ÷ 1.011417	0.198510 ÷ 0.989063
	Global	0.311425	0.284982 ÷ 0.340321	0.286364 ÷ 0.338678
Datos de Riesgo	Primera	0.500000	0.465466 ÷ 0.537096	0.469353 ÷ 0.532649
	Segunda	0.498413	0.436225 ÷ 0.569466	0.446184 ÷ 0.556755
	Tercera	0.496815	0.374332 ÷ 0.659376	0.390035 ÷ 0.632829
	Cuarta	0.515548	0.242247 ÷ 1.097185	0.259251 ÷ 1.025224
	Global	0.598218	0.560503 ÷ 0.638471	0.564547 ÷ 0.633897
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		p = 0.45 (a = 450)		p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída		p = 0.35 (a = 157)		p = 0.7 (b = 630)
Tercera Recaída		p = 0.25 (a = 39)		p = 0.5 (b = 315)
Cuarta Recaída		p = 0.15 (a = 6)		p = 0.3 (b = 94)

Tabla 5.48.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de relación entre el factor de protección y el trastorno, siendo las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en no expuestos (decremento de 0.2) y en expuestos (RR = 0.5).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ¹¹					
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.869660	0.854044 ÷ 0.883605	0.856567 ÷ 0.881558
		Total	0.689834	0.661069 ÷ 0.716753	0.672299 ÷ 0.706430
	Segunda	Expuestos	0.747516	0.699279 ÷ 0.788015	0.703185 ÷ 0.785225
		Total	0.371316	0.316887 ÷ 0.425806	0.336071 ÷ 0.404689
	Tercera	Expuestos	0.656125	0.520381 ÷ 0.753450	0.527657 ÷ 0.749652
		Total	0.173695	0.106770 ÷ 0.251875	0.125460 ÷ 0.219269
	Cuarta	Expuestos	0.556898	- 0.011417 ÷ 0.805877	0.010937 ÷ 0.801490
		Total	0.070121	- 0.000678 ÷ 0.199413	0.000982 ÷ 0.134476
	Global	Expuestos	0.688575	0.659679 ÷ 0.715018	0.661322 ÷ 0.713636
		Total	0.357487	0.327858 ÷ 0.387016	0.336719 ÷ 0.377605
Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0.500000	0.462904 ÷ 0.534534	0.467351 ÷ 0.530647
		Total	0.250000	0.223173 ÷ 0.276827	0.230050 ÷ 0.269433
	Segunda	Expuestos	0.501587	0.430534 ÷ 0.563775	0.443245 ÷ 0.553816
		Total	0.167196	0.131056 ÷ 0.204975	0.142618 ÷ 0.191069
	Tercera	Expuestos	0.503185	0.340624 ÷ 0.625668	0.367171 ÷ 0.609965
		Total	0.100381	0.053847 ÷ 0.155505	0.066852 ÷ 0.132706
	Cuarta	Expuestos	0.484452	- 0.097185 ÷ 0.757753	- 0.025224 ÷ 0.740749
		Total	0.053372	0.000000 ÷ 0.158023	- 0.002064 ÷ 0.105741
	Global	Expuestos	0.401782	0.361529 ÷ 0.439497	0.366103 ÷ 0.435453
		Total	0.144575	0.124718 ÷ 0.164797	0.129380 ÷ 0.159505
Características de la Simulación:					
Periodo Observación = 1095					
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15					
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15					
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)	
Primera Recaída		p = 0.45 (a = 450)		p = 0.9 (b = 900)	
Segunda Recaída		p = 0.35 (a = 157)		p = 0.7 (b = 630)	
Tercera Recaída		p = 0.25 (a = 39)		p = 0.5 (b = 315)	
Cuarta Recaída		p = 0.15 (a = 6)		p = 0.3 (b = 94)	

Tabla 5.49.- Estimación por intervalo de confianza de la fracción prevenida en expuestos y en el total en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección y las probabilidades de recaer diferentes a través de las recaídas en no expuestos (decremento de 0.2) y en expuestos (RR = 0.5).

¹¹ Para todas las recaídas y para el indicador global se ha obtenido la fracción prevenida en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran inferiores a 1.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0	- 0.000061 ÷ 0.000061	- 0.000061 ÷ 0.000061
	Segunda	- 0.000537	- 0.000715 ÷ - 0.000359	- 0.000705 ÷ - 0.000369
	Tercera	- 0.001855	- 0.002338 ÷ - 0.001372	- 0.002305 ÷ - 0.001405
	Cuarta	- 0.006337	- 0.007780 ÷ - 0.004893	- 0.007742 ÷ - 0.004931
	Global	- 0.000217	- 0.000278 ÷ - 0.000157	- 0.000278 ÷ - 0.000157
Datos de Riesgo	Primera	0	- 0.040168 ÷ 0.040168	-
	Segunda	- 0.200000	- 0.276749 ÷ - 0.123251	- 0.278465 ÷ - 0.121535
	Tercera	- 0.400000	- 0.519758 ÷ - 0.280242	- 0.530283 ÷ - 0.269717
	Cuarta	- 0.598942	- 0.780870 ÷ - 0.417014	- 0.776854 ÷ - 0.421030
	Global	- 0.095326	- 0.128796 ÷ - 0.061856	- 0.129131 ÷ - 0.061522
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.5 (b = 150)
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.7 (b = 105)
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.9 (b = 94)

Tabla 5.50.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección creciente y las probabilidades de recaer iguales a través de las recaídas en expuestos (0.3) y diferentes en no expuestos (incremento de 0.2).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.999337	0.851551 ÷ 1.172772	0.851551 ÷ 1.172772
	Segunda	0.443674	0.341639 ÷ 0.576181	0.344058 ÷ 0.572131
	Tercera	0.206849	0.135512 ÷ 0.315739	0.141153 ÷ 0.303121
	Cuarta	0.079913	0.038826 ÷ 0.164480	0.045629 ÷ 0.139958
	Global	0.646192	0.571802 ÷ 0.730260	0.572355 ÷ 0.729555
Datos de Riesgo	Primera	1	0.874683 ÷ 1.143271	-
	Segunda	0.600000	0.488006 ÷ 0.737696	0.491037 ÷ 0.733143
	Tercera	0.428571	0.307333 ÷ 0.597636	0.325215 ÷ 0.564776
	Cuarta	0.330969	0.184389 ÷ 0.594074	0.238311 ÷ 0.459655
	Global	0.757792	0.685909 ÷ 0.837208	0.686809 ÷ 0.836111
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.5 (b = 150)
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.7 (b = 105)
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.9 (b = 94)

Tabla 5.51.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y del riesgo relativo en la condición de relación entre el factor de protección creciente y el trastorno, siendo las probabilidades de recaer iguales a través de las recaídas en expuestos (0.3) y diferentes en no expuestos (incremento de 0.2).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ¹²						
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test	
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.000663	- 0.172772 ÷ 0.148449	- 0.172772 ÷ 0.148449	
		Total	0.000331	- 0.079517 ÷ 0.080176	- 0.082960 ÷ 0.077217	
	Segunda	Expuestos	0.556326	0.423819 ÷ 0.658361	0.427869 ÷ 0.655942	
		Total	0.319828	0.216201 ÷ 0.419499	0.232654 ÷ 0.397098	
	Tercera	Expuestos	0.793151	0.684261 ÷ 0.864488	0.696879 ÷ 0.858847	
		Total	0.439563	0.307137 ÷ 0.566139	0.355070 ÷ 0.512986	
	Cuarta	Expuestos	0.920087	0.835520 ÷ 0.961174	0.860042 ÷ 0.954371	
		Total	0.474521	0.284903 ÷ 0.660054	0.393918 ÷ 0.544405	
	Global	Expuestos	0.353808	0.269740 ÷ 0.428198	0.270445 ÷ 0.427645	
		Total	0.178082	0.127527 ÷ 0.228595	0.132047 ÷ 0.221674	
	Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0	- 0.143271 ÷ 0.125317	-
			Total	0	- 0.071636 ÷ 0.062658	-
Segunda		Expuestos	0.400000	0.262304 ÷ 0.511994	0.266857 ÷ 0.508963	
		Total	0.200000	0.117652 ÷ 0.282348	0.126807 ÷ 0.267058	
Tercera		Expuestos	0.571429	0.402364 ÷ 0.692667	0.435224 ÷ 0.674785	
		Total	0.214286	0.121043 ÷ 0.315539	0.150080 ÷ 0.273641	
Cuarta		Expuestos	0.669031	0.405926 ÷ 0.815611	0.540345 ÷ 0.761689	
		Total	0.136847	0.000000 ÷ 0.257569	0.098279 ÷ 0.173766	
Global		Expuestos	0.242208	0.162792 ÷ 0.314091	0.163889 ÷ 0.313191	
		Total	0.112279	0.071448 ÷ 0.153408	0.073984 ÷ 0.148991	
Características de la Simulación:						
Periodo Observación = 1095						
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15						
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15						
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)		
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.3 (b = 300)		
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.5 (b = 150)		
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.7 (b = 105)		
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.9 (b = 94)		

Tabla 5.52.- Estimación por intervalo de confianza de la fracción prevenida en expuestos y en el total y la proporción atribuible en expuestos y en el total en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección creciente y las probabilidades de recaer iguales a través de las recaídas en expuestos (0.3) y diferentes en no expuestos (incremento de 0.2):

¹² Para la primera recaída en datos de riesgo se ha obtenido la proporción atribuible en expuestos y en el total ya que el riesgo relativo era igual a 1, para el resto de medidas se ha obtenido la fracción prevenida en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran inferiores a 1.

EFECTO ABSOLUTO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	- 0.005117	- 0.005479 ÷ - 0.004755	- 0.005306 ÷ - 0.004927
	Segunda	- 0.001670	- 0.001856 ÷ - 0.001484	- 0.001880 ÷ - 0.001461
	Tercera	- 0.000607	- 0.000826 ÷ - 0.000388	- 0.000893 ÷ - 0.000321
	Cuarta	- 0.000000	- 0.000403 ÷ 0.000403	- 0.000404 ÷ 0.000403
	Global	- 0.001585	- 0.001681 ÷ - 0.001489	- 0.001678 ÷ - 0.001492
Datos de Riesgo	Primera	- 0.600000	- 0.633948 ÷ - 0.566052	- 0.642952 ÷ - 0.557048
	Segunda	- 0.400000	- 0.459879 ÷ - 0.340121	- 0.464040 ÷ - 0.335960
	Tercera	- 0.200000	- 0.302412 ÷ - 0.097588	- 0.310372 ÷ - 0.089628
	Cuarta	- 0.002116	- 0.181615 ÷ 0.177382	- 0.182189 ÷ 0.177956
	Global	- 0.361503	- 0.390788 ÷ - 0.332217	- 0.393030 ÷ - 0.329975
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.7 (b = 630)
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.5 (b = 315)
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.3 (b = 94)

Tabla 5.53.- Estimación por intervalo de confianza del efecto absoluto en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección decreciente y las probabilidades de recaer iguales a través de las recaídas en expuestos (0.3) y diferentes en no expuestos (decremento de 0.2).

RAZÓN DE TASAS / RIESGO RELATIVO				
Tipo de Datos	Recaída	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	0.069520	0.061004 ÷ 0.079224	0.062985 ÷ 0.076733
	Segunda	0.204310	0.163821 ÷ 0.254807	0.167399 ÷ 0.249360
	Tercera	0.444136	0.299794 ÷ 0.657975	0.302984 ÷ 0.651047
	Cuarta	0.999437	0.485579 ÷ 2.057080	0.485579 ÷ 2.057080
	Global	0.200455	0.180479 ÷ 0.222643	0.182384 ÷ 0.220317
Datos de Riesgo	Primera	0.333333	0.302547 ÷ 0.367252	0.308122 ÷ 0.360607
	Segunda	0.428571	0.358665 ÷ 0.512103	0.374205 ÷ 0.490836
	Tercera	0.600000	0.433470 ÷ 0.830508	0.452608 ÷ 0.795391
	Cuarta	0.992908	0.541948 ÷ 1.819115	0.541885 ÷ 1.819328
	Global	0.452060	0.415734 ÷ 0.491560	0.421817 ÷ 0.484471
Características de la Simulación:				
Periodo Observación = 1095				
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15				
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15				
Probabilidades a priori		Expuestos ($n_1 = 1000$)		No Expuestos ($n_0 = 1000$)
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.9 (b = 900)
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.7 (b = 630)
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.5 (b = 315)
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.3 (b = 94)

Tabla 5.54.- Estimación por intervalo de confianza de la razón de tasas y el riesgo relativo en la condición de relación entre el factor de protección decreciente y el trastorno, siendo las probabilidades de recaer iguales a través de las recaídas en expuestos (0.3) y diferentes en no expuestos (decremento de 0.2).

PROPORCIÓN ATRIBUIBLE Y / O FRACCIÓN PREVENIDA ¹³					
Tipo de Datos	Recaída	Tipo de Medida	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza a partir de la Varianza	Límites basados en el test
Datos de Tiempo en Riesgo	Primera	Expuestos	0.930480	0.920776 ÷ 0.938996	0.923267 ÷ 0.937015
		Total	0.769908	0.743958 ÷ 0.793732	0.757044 ÷ 0.782091
	Segunda	Expuestos	0.795690	0.745193 ÷ 0.836179	0.750640 ÷ 0.832601
		Total	0.327421	0.267704 ÷ 0.389510	0.293103 ÷ 0.360073
	Tercera	Expuestos	0.555864	0.342025 ÷ 0.700206	- 0.348953 ÷ 0.697016
		Total	0.089923	0.039420 ÷ 0.155685	0.048604 ÷ 0.129447
	Cuarta	Expuestos	0.000563	- 1.057080 ÷ 0.514421	- 1.057080 ÷ 0.514421
		Total	0.000044	- 0.041996 ÷ 0.076716	- 0.058218 ÷ 0.055098
	Global	Expuestos	0.799545	0.777357 ÷ 0.819521	0.779683 ÷ 0.817616
		Total	0.417615	0.385637 ÷ 0.449445	0.398810 ÷ 0.435833
Datos de Riesgo	Primera	Expuestos	0.666667	0.632748 ÷ 0.697453	0.639393 ÷ 0.691878
		Total	0.333333	0.301057 ÷ 0.365610	0.313699 ÷ 0.352406
	Segunda	Expuestos	0.571429	0.487897 ÷ 0.641335	0.509164 ÷ 0.625795
		Total	0.142857	0.106418 ÷ 0.182682	0.121440 ÷ 0.163752
	Tercera	Expuestos	0.400000	0.169492 ÷ 0.566530	0.204609 ÷ 0.547392
		Total	0.050000	0.015856 ÷ 0.093531	0.022724 ÷ 0.076514
	Cuarta	Expuestos	0.007092	- 0.819115 ÷ 0.458052	- 0.819328 ÷ 0.458115
		Total	0.000560	0.000000 ÷ 0.062169	- 0.048219 ÷ 0.047069
	Global	Expuestos	0.547940	0.508440 ÷ 0.584266	0.515529 ÷ 0.578183
		Total	0.178922	0.156797 ÷ 0.201699	0.164683 ÷ 0.192918
Características de la Simulación:					
Periodo Observación = 1095					
Media y Desviación Tipo de la Duración = 60, 15					
Media y Desviación Tipo del Tiempo en Riesgo = 60, 15					
Probabilidades a priori		Expuestos (n ₁ = 1000)		No Expuestos (n ₀ = 1000)	
Primera Recaída		p = 0.3 (a = 300)		p = 0.9 (b = 900)	
Segunda Recaída		p = 0.3 (a = 90)		p = 0.7 (b = 630)	
Tercera Recaída		p = 0.3 (a = 27)		p = 0.5 (b = 315)	
Cuarta Recaída		p = 0.3 (a = 8)		p = 0.3 (b = 94)	

Tabla 5.55.- Estimación por intervalo de confianza de la fracción prevenida en expuestos y en el total en la condición de relación entre el factor de exposición y el trastorno, siendo el factor de exposición un factor de protección decreciente y las probabilidades de recaer iguales a través de las recaídas en expuestos (0.3) y diferentes en no expuestos (decremento de 0.2).

5.3.- DISCUSIÓN.

A partir del análisis de datos realizado podemos concluir que las predicciones realizadas al principio del presente capítulo se cumplen y por tanto es adecuada la estimación de un indicador global cuando las medidas a través de las recaídas son iguales entre sí.

¹³ Para todas las recaídas y para el indicador global se ha obtenido la fracción prevenida en expuestos y en el total ya que las razones de tasas y los riesgos relativos eran inferiores a 1.

Para las diferentes situaciones propuestas se ha evaluado la adecuación de la estimación del indicador global para el estudio de las recaídas. Así pues, en el caso de que no haya relación entre el factor de exposición y el proceso de las recaídas ha quedado totalmente demostrado que para los tres tipos de medidas de relación a obtener se puede calcular el indicador global, ya que resume perfectamente la no existencia de relación entre estas dos variables a través de todo el proceso, hecho que queda totalmente evidenciado a partir de la obtención de los intervalos de confianza, ya que en todos ellos está incluido el valor nulo.

Respecto a los casos en los que el factor de exposición es un factor de riesgo se ha de diferenciar varias situaciones prototípicas, aquellas en las que la fuerza de la asociación es constante a través de las recaídas de aquellas en las que no lo es. En las situaciones en las que la fuerza de la asociación es constante a través de las recaídas se observa que los intervalos de confianza de los diferentes episodios están solapados entre sí, pero que el indicador global de relación está infraestimado (intervalos de confianza prácticamente no solapados con los de las diferentes recaídas), es decir tiende hacia el valor nulo, resultado totalmente lógico tal como se han generado los datos ya que se ha fijado el número máximo de recaídas en cuatro, en tanto que todos los sujetos que habían sufrido una cuarta recaída pasaban a estar en riesgo de sufrir una quinta, incrementando de esta manera el denominador de las incidencias acumuladas y de las densidades de incidencia de manera desigual entre expuestos y no expuestos pero no así el numerador.

En tanto que en aquellas situaciones en que las estimaciones puntuales de las medidas de relación no eran iguales quedaba patente en la obtención de los intervalos de confianza ya que estos no estaban solapados, y en consecuencia el indicador global no era un buen indicador resumen ya que en la mayoría de las situaciones se veía influido por los valores obtenidos en las primeras recaídas porque eran aquellas en las que el tamaño de muestra era mayor (el número de sujetos en riesgo de recaer disminuía a medida que aumentaba el orden de las recaídas, no todos los sujetos recaían siempre).

Especial mención merece el hecho de que la proporción atribuible total no ha sido nunca igual a través de las diferentes recaídas para ninguna de las condiciones propuestas, tal como ha quedado evidenciado a partir de la estimación puntual como a partir de la estimación por intervalos de confianza ya que esta medida queda influida por la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas, cuyo valor aumentaba a medida que aumentaba el orden de la recaída y en consecuencia también aumentaba la proporción atribuible total a excepción de la situación en la

que la fuerza del factor de riesgo disminuía a través de las recaídas, ya que en este caso la proporción atribuible total también disminuía.

Con respecto a los casos en los que el factor de exposición era un factor de protección las conclusiones a las que se llega son exactamente iguales que las obtenidas para los casos en los que era un factor de riesgo, es decir en aquellas situaciones en las que los indicadores eran constantes a través de las recaídas la estimación global tendía hacia el valor nulo porque se tenía en cuenta en su algoritmo de cálculo las personas en riesgo de sufrir una quinta recaída, ya fuera como tiempo en riesgo o como personas en riesgo, en tanto que en aquellas situaciones en las que los indicadores para cada recaída eran diferentes entre sí (intervalos de confianza no solapados) la estimación global no era adecuada y en general tendía hacia el valor obtenido en las primeras recaídas por ser las que más sujetos en riesgo tenían.

No obstante, el comportamiento observado para la fracción prevenida total es el inverso al observado para la proporción atribuible total, así pues en este caso la fracción prevenida total disminuía en valor a medida que incrementaba el orden de la recaída a mayor velocidad que la fracción prevenida en expuestos ya que la proporción de expuestos entre las nuevas recaídas disminuía a medida que incrementaba el orden de la recaída.

Cabe destacar el hecho de que el efecto absoluto obtenido a partir de datos de tiempo en riesgo era prácticamente nulo en todas las condiciones generadas (inferior a 0.01), valor totalmente lógico tal como están generados los datos porque las densidades de incidencia son mucho más pequeñas en expuestos que en no expuestos ya que los tiempos en riesgo son mucho más grandes en relación al número de recaídas aparecidas en cada uno de los grupos, aunque en los resultados mostrados para los intervalos de confianza se observa que en las condiciones en las que sus estimaciones puntuales son diferentes los intervalos de confianza lo confirman ya que no están solapados.

Cabe mencionar también que la variabilidad de las distribuciones de todas y cada una de las medidas obtenidas es prácticamente nula en el caso de trabajar con datos de tiempo en riesgo y es nula para el caso de trabajar con datos de riesgo, resultado totalmente lógico en este último caso porque los riesgos individuales se han fijado para cada recaída y por tanto no puede existir variabilidad en la estimación de las medidas de relación a través de los diferentes ficheros de datos generados para cada condición.

Es importante destacar el hecho de que para las medidas de razón en aquellas situaciones en las que existía relación entre el factor de exposición y las recaídas, ya fuese un

factor de riesgo o un factor de protección, la fuerza de la asociación era superior para aquellos indicadores obtenidos a partir de datos de tiempo en riesgo que para aquellos obtenidos a partir de datos de riesgo; resultado que no ha de sorprender ya que Rothman (1986) para el estudio de una única ocurrencia del trastorno puntualiza que si se pretende obtener la razón de tasas si se estima el valor del riesgo relativo se está subestimando el efecto entre el factor de exposición y el trastorno.

Con respecto a los intervalos de confianza sólo decir que es una constante en las diez situaciones analizadas el hecho de que la precisión de los intervalos de confianza disminuía a medida que aumentaba el orden de la recaída, hecho totalmente lógico ya que a medida que aumentaba el orden de la recaída disminuía el número de sujetos en riesgo de padecer una nueva recaída, por lo que los errores estándar eran mayores, ya que estos dependen del tamaño de muestra con la que se trabaja (Sarrià, Guàrdia y Freixa, 1987, Pardo y San Martín, 1994,...) y en consecuencia menor era la precisión de los intervalos de confianza, llegando a ser en algunos casos muy baja.

En aquellos casos en los que la no existencia de relación era perfecta (datos de riesgo) no se ha podido obtener el intervalo de confianza a partir de la fórmula de los límites basados en el test porque el valor de χ era igual a 0, situación que pasa en el caso de que se estudie la relación entre un factor de exposición determinado y la aparición de un trastorno y que algunos autores han solucionado añadiendo una constante al numerador (ver Kahn y Sempos, 1989, Kleinbaum, Kupper y Morgenstern, 1982, entre otros). Ahora bien en aquellas condiciones en las que si se pudieron obtener los intervalos de confianza a partir de este método si los comparamos con los obtenidos a partir del error estándar son exactamente iguales.

Ahora bien para las condiciones en las que el factor de exposición era un factor de riesgo o bien un factor de protección existen pequeñas diferencias en los intervalos de confianza estimados a partir de un método o de otro, siendo en general más precisa la estimación de los intervalos de confianza obtenida a partir de la fórmula basada en el test que la estimación obtenida a partir del error estándar en general, a excepción de en el efecto absoluto y en la proporción atribuible total o en la fracción prevenida total en algunas de las condiciones en las que la situación se invertía para todas o alguna de las recaídas, no obstante las diferencias apreciadas a partir de un método u otro son prácticamente insignificantes en la mayoría de las estimaciones.