Grado de Medicina – Universidad de Barcelona
Bioestadística básica, Epidemiologia y Introducción a la Investigación (2016/17)
Begoña Campos – Departamento de Fundamentos Clínicos

PROBABILIDAD

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

INTRODUCCIÓN

"*Cada día jugamos cientos de veces a la gran rifa de la división celular. Cuantos más años tienes, más veces la has jugado y tu posibilidad de que la próxima salga mal aumenta.*" (Manuel Esteller, oncólogo genetista, La Vanguardia 10 de mayo de 2016)

A. El concepto de riesgo está muy presente en Medicina. Se sabe que hay personas que por herencia genética tienen más riesgo que otras en desarrollar cáncer de colon, que una operación de trasplante de corazón es complicada y peligrosa, que los fármacos antipsicóticos tienen descritos efectos adversos, y que atender una herida abierta sin aplicar antisépticos puede provocar una infección no deseada. En todos estos ejemplos riesgo significa probabilidad de un resultado negativo.

B. Un episodio paradigmático de la historia de la medicina fue el protagonizado por Ignaz Semmelweis (Buda 1818 – Viena 1865)[1,2]. Como ginecólogo del hospital general de Viena se preocupó por la alta frecuencia de parturientas con fiebre puerperal. Tras varios años de observaciones y ensayos consiguió demostrar la asociación causal entre la suciedad de las manos de los médicos y esta enfermedad. También demostró que un lavado de manos con hipoclorito cálcico disminuía la mortalidad de las madres. Por ello se le considera uno de los pioneros de la asepsia. Actualmente la World Health Organization (WHO/OMS) lanza cada año en mayo la campaña "SAVE LIVES: Clean Your Hands" para destacar la importancia de la higiene de las manos en la reducción de riesgos para la salud[3].

C. Entre riesgo cero y riesgo máximo se pueden distinguir niveles, y en cada persona es diferente. Por ejemplo, en cáncer de colon se distinguen 3 grupos de riesgo - bajo, medio y alto – que se definen por la edad (menor o mayor de 50 años) y por la

---

[1] Hempel CG. Filosofía de la Ciencia Natural. Alianza Editorial. 1976.
[2] Science Museum: Exploring the history of medicine <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/people/ignazsemmelweis>
[3] WHO: Clean Care is Safer Care <http://www.who.int/gpsc/5may/en/>

presencia o no de antecedentes familiares. Los programas de detección precoz se dirigen a los grupos con más riesgo para poner actuar antes de que la enfermedad se manifieste.

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

- Calculadora de riesgo cardiovascular de la OPS/OMS[4]
- Simple risk model for heart valve surgery[5]

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

EXPERIENCIA ALEATORIA

"*I thought we should do an experiment tonight. Actually, it's not really an experiment, because I know the outcome* " (Benjamin Zander. TED Talk 2008)[6]

A. La incertidumbre es la falta de certeza, o seguridad al 100%, acerca de cómo se resolverá una situación en un futuro próximo. Existen muchas etiquetas lingüísticas para identificar y calificar estas situaciones:

posible, insólito raro, frecuente, a menudo, habitual

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

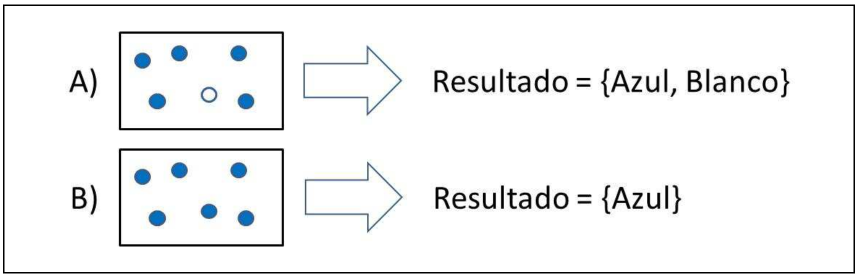
B. La interpretación de estas expresiones, y su traducción a un valor numérico, tiene un componente subjetivo. Decir que un resultado tiene una probabilidad de un 80% se valorará como mucho o como poco según lo que esté en juego. En los prospectos médicos se pueden leer expresiones del tipo: “Se han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

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

[nota: por suerte, a más gravedad menos frecuencia]

4 <http://www.paho.org/cardioapp/web/>
5 <http://www.ucl.ac.uk/statistics/research/riskmodel/index.html>
6 TED: : The transformative power of classical music <https://www.ted.com/talks/benjamin_zander_on_music_and_passion#t-19580>

B. Una causa importante de incertidumbre es la variabilidad asociada a los resultados. La ausencia de variabilidad elimina la incertidumbre.



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

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

E. Dos tipos básicos de experiencia aleatoria:

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

F. Una característica esencial de un fenómeno aleatorio es la regularidad en el conjunto de resultados:

- en juegos de azar (serie larga de repeticiones) ---> teoría de la probabilidad
- en poblaciones grandes ---> biometría

ESPACIO MUESTRAL

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

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

[nota: no debe confundirse espacio muestral con muestra. El espacio muestral es la población de dónde se seleccionará la muestra].

B. Qué elementos forman el espacio muestral dependerá de cómo se realiza la prueba y del nivel de observación. El nivel de detalle del resultado observado en la prueba se define a priori según el objetivo de la experiencia o bien queda limitado por las condiciones en que se desarrolla. El número total de elementos que forman el espacio muestral se simbolizará por k ó n_S.

B. Ejemplos:

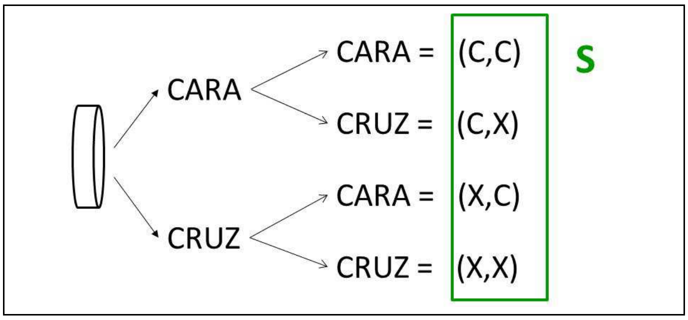
E = tirar 1 dado de 6 caras	$\rightarrow$ S = {1, 2, 3, 4, 5, 6}	; k=6
E = sacar al azar una bola de una urna con 6	$\rightarrow$ S = {1, 2, 3, 4, 5, 6}	; k=6
E = seleccionar al azar un alumno del	$\rightarrow$ S = {ei : i=1,...,90}	; k=90
E = lanzar dos veces una moneda	$\rightarrow$ S= {(c,c); (c,x);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

C. El concepto de espacio muestral es muy importante porque afecta directamente el valor de probabilidad. Supongamos la pregunta:

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

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

D. Una herramienta útil para construir el espacio muestral de experiencias complejas es el diagrama de árbol. En el ejemplo “lanzar dos veces una moneda”, el espacio muestral contiene cuatro elementos que son combinaciones del primer con el segundo lanzamiento.



SUCESOS

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

$$A \subset S$$

B. Se distinguen dos tipos básicos

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

C. Ejemplos:

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

Simple: A = (5)

Compuesto: B = (2, 4, 6) = “ser par”

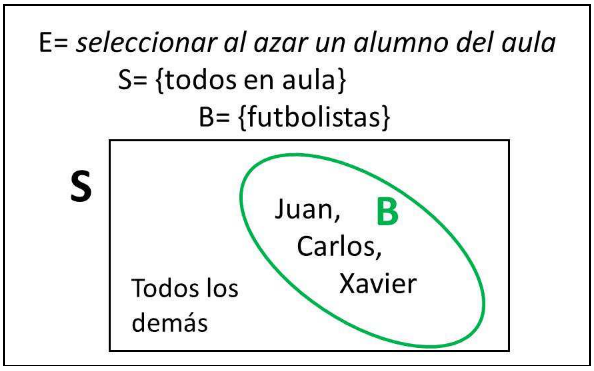
E= seleccionar al azar un alumno del aula $\rightarrow$ S = {lista de alumnos}; k=90

Simple: A = (Marta)

Compuesto: B = (Juan,…) = “fútbol”

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

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



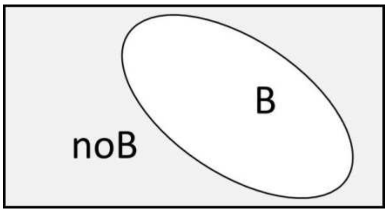
D. El subconjunto de todos los elementos que quedan fuera de un suceso particular forman el suceso COMPLEMENTARIO (o contrario). Hay varias maneras de simbolizarlo:

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

Un suceso y su complementario cumplen las dos propiedades siguientes:

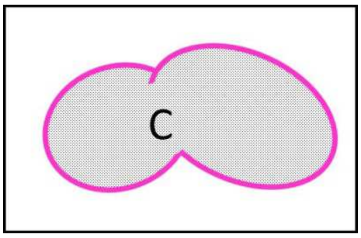
- un suceso y su complementario reconstruyen S

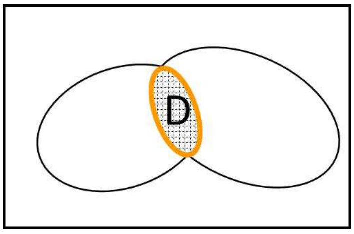
  “fútbol” + “no-fútbol” = todos = S
- son siempre incompatibles, es decir, no se pueden observar los dos a la vez



E. Los suceso son conjuntos y por tanto se pueden combinar mediante operaciones booleanas (O e Y). El resultado serán nuevos subconjuntos.

$A, B \subset S$ C=A o B   D=A y B



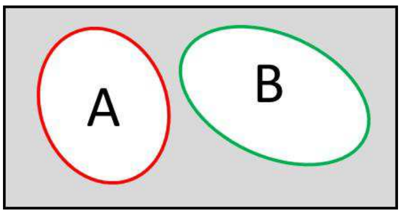


F. Se denomina suceso UNIÓN de A con B al subconjunto que contiene todos los elementos de A y también todos los elementos de B. Se simboliza por $A \cup B$. Si ocurre el suceso unión es porque el resultado observado es un elemento de A, o un elemento de B o un elemento que está en A y también en B. El suceso obtenido por unión será igual o mayor que los sucesos originales.
La unión es conmutativa: $A \cup B = B \cup A$.
Cualquier suceso compuesto se puede expresar como unión de sucesos elementales.

G. Se denomina suceso INTERSECCIÓN de A con B al subconjunto de resultados que forman parte de A y B simultáneamente. Se simboliza por $A \cap B$. Si ocurre el suceso intersección es porque el resultado observado es un elemento que está en A y también en B. En consecuencia se puede afirmar que ocurren el suceso A y el B. El suceso obtenido por intersección será igual o menor que los sucesos originales.
La intersección es conmutativa: $A \cap B = B \cap A$.

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

$A \cap B = \{\}$= vacío



Esto quiere decir que los sucesos A y B no pueden ocurrir al mismo tiempo.
Por definición, un suceso y su complementario serán siempre incompatibles. Sin embargo, saber que dos sucesos son incompatibles no permite afirmar que son complementarios.
Si al observar el resultado se puede afirmar que ambos sucesos han ocurrido, entonces se dice que son COMPATIBLES.

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

J. Ejemplos

E= lanzar un dado de 6 caras $\rightarrow$	S= {1, 2, 3, 4, 5, 6} ; k=6
Suceso simple:	A = {2}
Suceso compuesto:	B = {2, 4, 6} = “par”
Suceso complementario de B:	no-B = {1, 3, 5} = “impar”
Suceso Unión A∪B:	C = A∪B= {2}∪{2, 4, 6} = {2, 4, 6}
Suceso Intersección A∩B:	D = A∩B= {2}∩{2, 4, 6} = {2}
Sucesos compatibles:	A∩B = {2} ≠ {}
Sucesos incompatibles:	A∩noB = {2}∩{1, 2, 5} = {}
Suceso seguro:	B∪noB = {1, 2, 3, 4, 5, 6} = S
Suceso imposible:	A∩noB = {}

K. Si se combinan tres sucesos usando O e Y el resultado dependerá del orden:

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

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

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

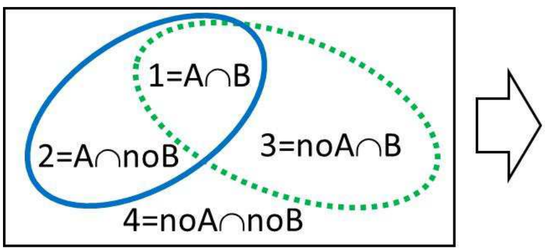
siendo k el número de elementos de S distintos. De la experiencia “lanzar un dado de 6 caras” se pueden formar 64 sucesos diferentes.

M. Dos sucesos compatibles dividen el espacio muestral en 4 regiones distintas que no se solapan y cuya unión es el suceso seguro:

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

A esto se le llama hacer una partición del espacio muestral.

Pasar del diagrama de Venn a una tabla cruzada 2x2 facilitará la resolución de los problemas numéricos de probabilidad.



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

DEFINICIÓN de PROBABILIDAD

"While the individual man is an insoluble puzzle, in the aggregate he becomes a mathematical certainty. You can, for example, never foretell what anyone will do, but you can say with precision what an average number will be up to" (A. Conan Doyle, "Sherlock Holmes: the sign of four")

A. Probabilidad es una función que mide la expectativa de que ocurra un suceso asignando un valor entre cero y uno[7] .

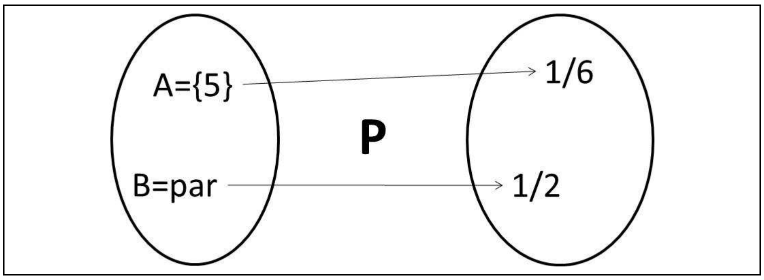
$$P: \text{Sucesos} \rightarrow [0,1]$$

B. Ejemplo: E="lanzar un dado de 6 caras":

Suceso A: sacar 5 = {5} → P(A) = 1/6

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

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



D. Propiedades

- El valor mínimo de la función es cero, por tanto la probabilidad es siempre positiva o nula. Un suceso con probabilidad cero es un suceso imposible (vacío).
- El valor máximo de la función es uno, por tanto, la probabilidad está acotada superiormente. No es posible combinar sucesos para superar este valor. Un suceso con probabilidad uno es un suceso seguro (contiene todos los elementos de S).
- La suma de la probabilidad de un suceso con su complementario es siempre igual a 1.
- La probabilidad de un suceso aumenta con el número de elementos que contiene. Un suceso que esté contenido en otro no puede tener una probabilidad mayor.

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

[7] Se dice que la historia de la teoría de la probabilidad empezó en 1654 con la correspondencia entre B. Pascal y P. de Fermat. Sin embargo, la actual definición axiomática de probabilidad fue introducida por A.N. Kolmogorov en 1933. En: Encyclopedia of Statistical Sciences. Ver biliogr.

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

$$P(A) = \frac{nº\ de\ casos\ favorables}{nº\ d\ casos\ posibles} = \frac{nº\ de\ elementos\ en\ A}{nº\ de\ elementos\ en\ S}$$

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

$$fr(A) = \frac{nº\ de\ veces\ que\ ocurre\ A}{nº\ de\ repeticiones\ de\ la\ experiencia} \to P(A)$$

F. Ejemplo:

E= seleccionar al azar un alumno del aula $\rightarrow$ S = {lista de alumnos}; k(S)=90
Suceso A: "que sea futbolista" = {Joan, Laura, Alberto,….}; k(A)=18
P(A) = ¿?
Cálculo por regla de Laplace:

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

[nota: generalmente "selección al azar" implica misma probabilidad para todos]
Cálculo por frecuencia relativa:

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

G. Ejercicio numérico:

E= seleccionar al azar un alumno de un grupo
S = {Marta, Laura, Alicia, Juan, Alberto, Luis, Pepe}; k(S)=7
A: chicas = {Marta, Laura, Alicia} B: deportistas = {Marta, Juan}

Tabla cruzada:

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

Probabilidades:

- P(A) = 3/7 $\rightarrow$ P(noA) = 1 - 3/7 = 4/7
- P(B) = 2/7 $\rightarrow$ P(noB) = 1 - 2/7 = 5/7
- P(A$\cap$B) = 1/7
- P(A$\cup$B) = (1+2+1)/7

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

PROBABILIDAD CONDICIONADA

A. La probabilidad condicionada mide la influencia de un suceso B, el cual sabemos con certeza que ha ocurrido, en la expectativa del suceso A:

P (A | B)

“una mujer de 50 tiene años tiene más riesgo de cáncer de mamá que otra de 20”

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

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

“el estrés en el trabajo (B) aumenta la probabilidad de un infarto (A)”
“el uso de cinturón de seguridad (B) reduce la probabilidad de traumatismo grave (A)”

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

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

P (A | B) = 0

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

P (A | B) = 1

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

P (A | B) ≠ P (B | A)

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

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

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

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

G. Ejercicio numérico:

E= seleccionar al azar un alumno de un grupo

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

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

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

Probabilidades:

P (chica) = 3/7

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

P (deporte) = 2/7

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

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

SUCESOS INDEPENDIENTES

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

$$P\,(A|B) = P(A)$$

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

$$P\,(A|B) \neq P(A)$$

C. Dos sucesos A y B incompatibles, $A \cap B$=vacío, serán siempre dependientes:

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

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

REGLAS DE PROBABILIDAD

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

$$P\,(noA) = 1 - P(A)$$

Esto se deriva de las propiedades de la probabilidad:

La unión de A con noA da lugar al suceso seguro
La probabilidad del suceso seguro vale 1.

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

$$P\,(A \cup B) = P\,(A) + P\,(B) - P(A \cap B)$$

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

$$\rightarrow \quad P\,(A \cup B) = P(A) + P\,(B)$$

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

$$P\,(A \cap B) = P(A) * P\,(B \mid A)$$

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

$$\rightarrow \quad P\,(A \cap B) = P(A) * P\,(B)$$

TEOREMA de BAYES

A. En ocasiones es necesario calcular la probabilidad de A condicionada a B, P(A|B), pero no se dispone de la información básica para hacerlo con la fórmula sencilla.

$$P\,(A|B) = P\,(A\cap B) \,/\, P\,(B)$$

Sin embargo, si se tiene la probabilidad de B condicionada a A, P(B|A), se aplicará una fórmula desarrollada.

B. El numerador se expande aplicando la regla de la multiplicación:

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

C. El denominador se obtiene aplicando el Teorema de Probabilidades Totales. Esto se basa en tres ideas:

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

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

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

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

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

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

D. Ejemplo:

E= seleccionar al azar una persona de un grupo
S={ei; i=1..k} A = “ser chica” B = “practicar deporte”
P (A) = 1/4 → P (noA) = 3/4
P (B|A) = 1/3 ; P (B|noA) = 3/5
¿P (deporte) = P(B) =?
P (deporte) = (1/4 * 1/3) + (3/4 * 3/5) = (1/12) + (9/20) = 8/15

E. Sustituyendo el numerador y denominador de la fórmula simple de la condicionada los resultados anteriores se llega a la siguiente expresión que se conoce como Teorema de Bayes[8]

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

F. Ejemplo:

E= seleccionar al azar una persona de un grupo
S={ei; i=1..k} A = “ser chica” B = “practicar deporte”
P (A) = 1/4 → P (noA) = 3/4
P (B|A) = 1/3 ; P (B|noA) = 3/5

¿P (ser chica| deporte) = P(A|B) = ?

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

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

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

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

A. Prevalencia. Medida de los casos existentes de enfermedad, o condición de salud, en una población[9]. La prevalencia puntual, en un momento del tiempo, se define como la probabilidad de que un individuo de la población sea un caso en el tiempo t:

$$Prevalencia = \frac{num\ casos\ observados\ en\ el\ tiempo\ t}{tañamo\ de\ la\ población\ en\ el\ tiempo\ t}$$

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

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

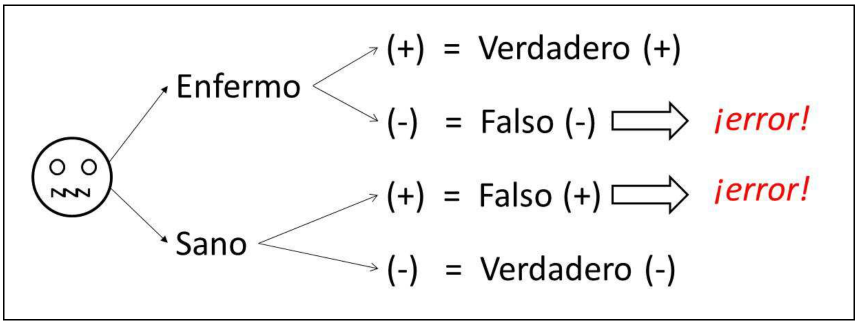
D. Se distinguen tres tipos de resultados:

Dicotómico: Positivo (+) = síntoma presente
Negativo (-) = síntoma ausente

Continuo con punto de corte fijo: p.ej. la fiebre $\rightarrow$ Dicotómico

Continuo con punto de corte arbitrario: p.ej. alcoholemia $\rightarrow$ Dicotómico

D. La finalidad del diagnóstico es clasificar al paciente en tiene o no tiene la enfermedad usando el resultado de la prueba. La dificultad es que la relación entre enfermedad y síntoma no es siempre perfecta y que los resultados de la prueba pueden ser falsos por problema de medida. Esta situación queda descrita así:



E. La utilidad de una prueba se caracteriza por las proporciones de aciertos:

- Sensibilidad: verdaderos (+) frente a enfermos.
- Especificidad: verdaderos (-) frente a sanos.

Estas dos características dan información diferente. No son complementarias entre sí. La sensibilidad valora la capacidad de la prueba para de detectar enfermos, mientras

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

que la especificidad valora la capacidad de la prueba de discriminar entre sanos y enfermos.

F. Tanto sensibilidad como especificidad se definen como probabilidades condicionadas

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

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

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

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

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

SENSIBILIDAD

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

ESPECIFICIDAD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

P (E) = prevalencia

C. ¿Cómo afecta el resultado de una prueba diagnóstica a la probabilidad de tener la enfermedad? Si la enfermedad y el síntoma son sucesos dependientes, entonces condicionar por el resultado de la prueba modifica la probabilidad de la enfermedad.

P (+|E) = 0,95 → P (E|+) = ¿?

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

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

E. Utilizando tablas 2x2 hay que calcular las proporciones en horizontal.

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

VPP

Sensibilidad

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

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

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

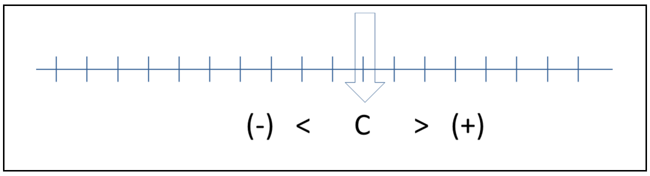
si prevalencia incrementa, aumenta el VPP, pero disminuye el VPN

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

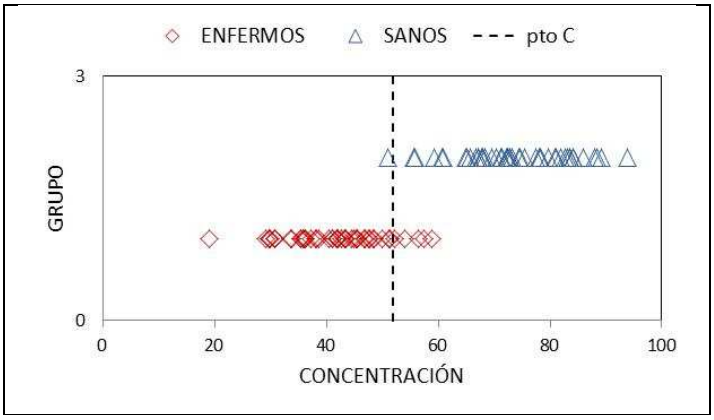
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: CURVA ROC

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

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

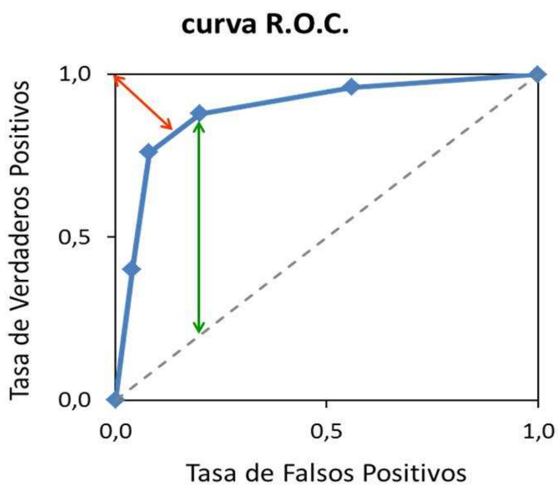


B. Idealmente el punto de corte debería separar limpiamente al grupo de enfermos de los sanos, pero esto no será posible cuando los resultados de los grupos se solapen. Posicionar el punto de corte más a la izquierda o a la derecha afectará o bien a la tasa de falsos positivos o a la de falsos negativos.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



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

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



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

$$J = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$$

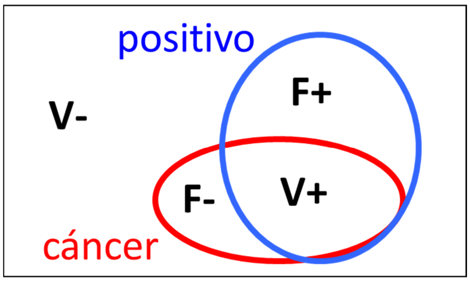
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS: CRIBADO POBLACIONAL

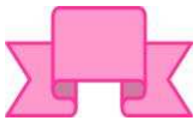
A. Las pruebas diagnósticas tienen dos usos
- En consulta clínica
- En campañas de detección precoz

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

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

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





D. ¿Qué prueba se utiliza? Una mamografía que es indolora, rápida y de bajo coste.

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

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

G. ¿Qué pasa si el resultado es NEGATIVO? Si el resultado es un verdadero positivo, esto son buenas noticias. Si es un falso positivo, entonces se retrasa la detección y tratamiento hasta el siguiente control. Y además puede reducir la confianza de la población en el cribado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

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

Día Mundial contra el Cáncer de Mama - 19 de Octubre

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

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

* Asociación Española contra el cáncer (aecc) - Cáncer de mama
https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/cancerdemama.aspx

* Agència de Salut Pública (ASP) - Consorci Sanitari de Barcelona
http://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2016/07/cancerdemama_Informe_Programa_2014.pdf

GLOSARIO

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