

SÍMPTOMES, SIGNES I ESTADÍSTICA

APLICACIONS DE L'ESTADÍSTICA EN CIÈNCIES DE LA SALUT I DE LA VIDA

MIGUEL A. MARTÍNEZ-BENEITO, JOSÉ D. BERMÚDEZ I CARMEN ARMERO

La determinació o constatació experimental dels mecanismes fisiològics de les malalties sol ser una tasca molt complexa. Aquest fet ha convertit l'epidemiologia en la principal eina de generació de coneixement en l'àmbit mèdic. L'epidemiologia aprèn sobre les malalties a partir de l'observació de la salut en col·lectius de persones, en compte de basar-se en l'observació individual d'aquestes. Si la principal eina de generació de coneixement mèdic es basa en l'observació de col·lectius de persones (mostres d'una població) de les quals voldrem aprendre (fer inferència), es fa clar el nexa entre l'estadística i la medicina. Al llarg d'aquest article il·lustrem aquest nexa presentant tres àrees d'investigació estadística d'especial utilitat per a la investigació biomèdica.

Paraules clau: bioestadística, ciències de la salut i de la vida, assajos clínics, epidemiologia, supervivència.

■ EPIDEMIOLOGIA I ESTADÍSTICA ESPACIAL

És molt habitual trobar municipis en què la població pensa que la seua salut és pitjor que la dels municipis del seu entorn. Per alguna raó els seus habitants creuen tenir major probabilitat de morir, per una o diverses causes de mortalitat concretes, que els habitants dels municipis veïns. Donar una resposta adequada a aquesta mena de creences implica una gran complexitat estadística, difícil de preveure, atesa la simplicitat de la informació a què es desitja donar resposta.

L'epidemiologia tracta d'establir associacions entre la presència de factors de risc i la de malalties en col·lectius poblacionals. Aquesta labor, a escala poblacional, resulta «relativa» senzilla, tot és qüestió de disposar d'una mostra adequada i suficient. No obstant això, el fet de posar el focus d'interès en mostres de la població, en compte de persones individuals, ha fet de l'epidemiologia una disciplina única dins de la medicina i l'ha convertida en la principal eina de generació de coneixement sobre les malalties. Un dels factors de risc històricament més estudiats és la localització geogràfica de les persones, és a dir, si aquest factor pot alterar o no la presència d'una certa mal-

laltia. La determinació d'aquesta relació pot ser de gran utilitat per als professionals de la medicina, ja que pot oferir indicis, possiblement desconeguts, que alguna característica pròpia d'una certa regió concreta podria influir sobre el risc de desenvolupar una certa malaltia.

No obstant això, en estudiar la relació entre localitzacions geogràfiques i la presència d'una certa malaltia, per així dir-ho, la grandària de les unitats d'estudi importa, i molt. Evidentment, algú que sospite que el seu municipi té una alta taxa de mortalitat per una certa malaltia no es conformarà a saber que en el conjunt de la seua comunitat autònoma la taxa corresponent està dins del que es podria considerar com raonable. A més, treballar amb unitats d'estudi grans fa possible que l'elevació puntual del risc en una localització molt concreta d'una certa unitat es pugui veure disminuïda per un risc normal en la resta de la dita unitat. En conseqüència, és molt convenient treballar amb unitats geogràfiques de la menor extensió possible a l'hora de dur a terme estudis del tipus que estem considerant. No obstant això, treballar amb unitats geogràfiques petites fa que la informació de què disposem de cadascuna siga limitada i en conseqüència sorgesquen

«L'EPIDEMIOLOGIA TRACTA D'ESTABLIR ASSOCIACIONS ENTRE LA PRESENCIA DE FACTORS DE RISC I LA DE MALALTIES EN COL·LECTIUS POBLACIONALS»

problemes que requeresquen l'ús de tècniques estadístiques adequades per a aquest tipus concret de situacions.

Les taxes de mortalitat de què parlem, des d'una perspectiva epidemiològica, es calcularien com el quocient entre les defuncions observades i les esperades en cada municipi en funció de la seua dimensió i la composició de la seua població, multiplicat per 100. Aquest indicador es coneix com la raó (o taxa) de mortalitat estandarditzada. Així, si la dita raó fóra major que 100 (respectivament menor) en una certa localització geogràfica, indicaria que s'han observat més (respectivament menys) defuncions de les quals hom podria esperar atesa la seua població, és a dir, la localització expressada presenta un excés de risc. Quan treballem amb unitats geogràfiques petites, el nombre de defuncions esperades serà al seu torn molt petit, per la qual cosa el quocient anterior valdrà o bé 0, en el cas no s'haja donat cap mort en la dita població, o bé un nombre bastant superior a 100, en cas contrari. Així, si utilitzem aquestes taxes, els municipis petits presentaran necessàriament valors de mortalitat extrems, simplement a conseqüència de la seua dimensió i independentment del risc que pogueren tenir. Podem visualitzar aquest fet en el mapa de l'esquerra de la figura 1, corresponent a la mortalitat per càncer de cavitat bucal a la Comunitat Valenciana a escala municipal. En aquesta figura s'aprecia que els municipis de l'interior de les províncies de Castelló i València (les zones menys poblades de la Comunitat) presenten sempre valors extrems de les taxes sense que el risc d'aquestes regions siga necessàriament alt o baix.

Per sort, l'estadística posa a disposició de l'epidemiologia eines d'inferència que permeten resoldre aquest problema. S'ha proposat un gran nombre de models que consideren els riscos dels municipis com a valors dependents entre si, a diferència de la raó de mortalitat estandarditzada, que assumeix els dits valors com a quantitats independents. En concret, se sol considerar que els riscos de municipis pròxims tendeixen a ser semblants, a diferència dels riscos d'aquells municipis que estan més allunyats (Besag *et al.*, 1991). Aquesta hipòtesi fa possible que els riscos de municipis pròxims compartesquen informació entre si i, així, es puguen obtenir estimacions més sòlides dels riscos mencionats basades en una major quantitat d'informació (la de cada municipi i la dels seus veïns). Com a prova d'això, la part dreta de la figura 1 mostra la dis-

**«EL MAPATGE DE MALALTIES
ÉS UN CLAR EXEMPLE
DE LA SIMBIOSI QUE ES
POT PRODUIR ENTRE
ESTADÍSTICA I MEDICINA»**

TAXA DE MORTALITAT

TAXA DE MORTALITAT SUAVITZADA

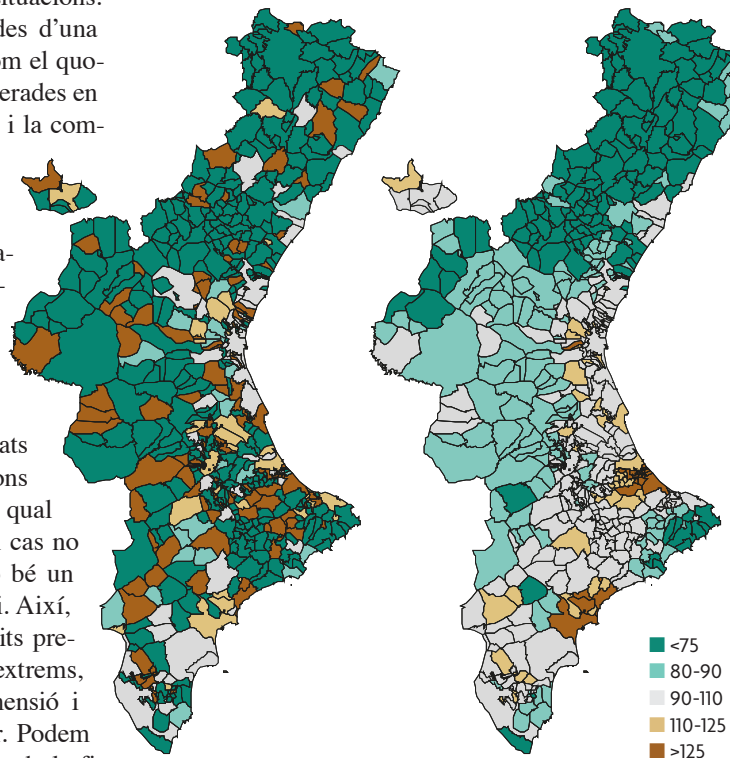


Figura 1. Estimació del risc de mortalitat per càncer de cavitat oral i faringe per als municipis de la Comunitat Valenciana. El mapa de l'esquerra conté l'estimació obtinguda mitjançant la raó de mortalitat estandarditzada, un indicador sovint utilitzat en epidemiologia. El mapa de la dreta conté la mateixa estimació obtinguda a partir del model estadístic de Besag, York i Mollie. En ambdós mapes els municipis de color marró representen localitzacions amb major risc, a diferència de les representades en color verd.

tribució de la mortalitat estimada mitjançant un model estadístic del tipus que hem comentat, per a les mateixes dades utilitzades en la part esquerra de la mateixa figura. Ara els municipis més petits no semblen tenir un comportament particular, de fet poden prendre valors més o menys neutres, i no més destaquen aquells municipis

on la solidesa estadística de les seues xifres de mortalitat, i possiblement les del seu entorn, realment evidencien un valor extrem dels riscos.

L'aportació de l'estadística ha fet de l'estudi de la mortalitat, i d'altres indicadors de salut, en àrees petites una àrea d'investigació en si mateixa que a hores d'ara es coneix com *mapatge de malalties*, o *disease mapping* seguint la terminologia original en anglès.

Aquesta àrea ha fet possible que l'estudi geogràfic de la salut amb un nivell de detall molt minuciós siga a hores d'ara una realitat i es publiquen un gran nombre d'articles constantment sobre aquesta matèria. Aquests estudis ofereixen interessants claus, hipòtesis i coneixement en si sobre les malalties que són objecte d'aquests estudis. Sens dubte el mapatge de malalties és un clar exemple de la simbiosi que es pot produir entre estadística i medicina, en què, d'una banda, la medicina ofereix a l'estadística un camp d'aplicacions on desenvolupar-se i cobrar sentit, mentre que, de l'altra, l'estadística ofereix a la medicina les eines tècniques per a dur a terme els seus objectius concrets.

■ ASSAJOS CLÍNICS I ESTADÍSTICA

Un assaig clínic és una investigació experimental que utilitza éssers humans com les seues unitats experimentals, sobre els quals intervé de manera activa amb l'objectiu d'avaluar la seguretat i eficàcia de la dita intervenció. La intervenció pot consistir en un nou tractament, vacuna, tècnica diagnòstica o de diagnòstic precoç, etc. A l'hora d'experimentar amb éssers humans cal seguir criteris ètics estrictes, des de la planificació de l'assaig fins que conclou, criteris arreglats en la Declaració d'Hèlsinki de l'Associació Mèdica Mundial i en les successives esmenes que se n'han fet. Aquests criteris ètics, majoritàriament, han estat traslladats a la legislació vigent, com per exemple l'ordre SCO/256/2007 de 5 de febrer sobre bones pràctiques clíniques. Com a conseqüència, tot assaig clínic només pot proposar-se quan ja hi ha una certa evidència sobre la seguretat i eficàcia de la intervenció que pretén avaluar, evidència basada en estudis observacionals o assajos preclínic; ha de ser aprovat per un comitè ètic i els pacients reclutats en l'assaig han de ser voluntaris, estar perfectament informats dels eventuals riscos de l'assaig i han de poder abandonar-lo quan ho desitgen.

Els assajos clínics s'han convertit en una eina bàsica en la investigació mèdica perquè constitueixen el mètode més eficaç per a comparar l'efectivitat d'un nou tractament amb l'actualment utilitzat (Cook i DeMets,

2008). Això és així perquè els estudis observacionals permeten establir associacions entre factors de risc i malaltia però difícilment poden demostrar causalitat; això és, si l'efecte observat pot ser directament atribuïble al nou tractament. Segons el model causal de Rubin (Rubin, 1974; Holland, 1986) per a demostrar causalitat caldria, en una situació ideal, observar la resposta de cada pacient al nou tractament, Y_T , i al mateix temps la seua resposta si no haguera estat tractat o se li haguera administrat el tractament convencional, Y_C . La diferència entre ambdós valors, $Y_T - Y_C$, és l'efecte directament atribuïble al nou tractament en aquest individu i es coneix com «efecte causal de Rubin»; l'efecte mitjà poblacional és el valor es-

perat d'aquesta diferència, $E(Y_T - Y_C)$, que podria estimar-se utilitzant la mitjana aritmètica de les diferències obtingudes en els pacients observats. No obstant això, és impossible observar al mateix temps, en el mateix període temporal i en el mateix pacient, la seua resposta si ha estat tractat i si no ha estat tractat, Y_T i Y_C . Només una d'aquestes respostes serà observable: aquest és el «problema fonamental de la inferència causal».

Un resultat important de la teoria de la probabilitat, la linealitat de l'operador esperança, permet esquivar el problema fonamental de la inferència causal perquè diu que $E(Y_T - Y_C) = E(Y_T) - E(Y_C)$; és a dir, l'efecte mitjà poblacional és la resposta mitjana al tractament, $E(Y_T)$, menys la resposta mitjana al no tractament, $E(Y_C)$, i aquestes respostes mitjanes sí que poden estimar-se per separat, utilitzant dos grups diferents de pacients o el mateix grup de pacients en dos períodes temporals distints. No obstant això, l'estimació per separat comporta altres dificultats potencials, possibles fonts de biaix, que cal evitar. En concret, s'ha de garantir que les dues mostres observades per a estimar per separat els efectes $E(Y_T)$ i $E(Y_C)$ siguen representatives de la mateixa població; no es pot permetre que els pacients tractats tinguin

alguna característica que els diferencie dels no tractats. La manera més senzilla de garantir aquesta representativitat de la mateixa població és reclutar primer els pacients i, amb posterioritat, assignar cada pacient al grup tractat o al no tractat mitjançant qualsevol meca-

«L'ESTADÍSTICA POSA A DISPOSICIÓ DE L'EPIDEMIOLOGIA EINES D'INFERÈNCIA QUE PERMETEN RESOLDRE PROBLEMES RELACIONATS AMB QÜESTIONS ESPACIALS»

«SI UN ASSAIG CLÍNIC ÉS PROSPECTIU, CONTROLAT, CONCURRENT I ALEATORITZAT, COMPLIRÀ LES CONDICIONS DEL MODEL CAUSAL DE RUBIN I, DONCS, PERMETRÀ DEMOSTRAR CAUSALITAT»

nisme aleatori extern, el llançament d'una moneda per exemple. Açò només és possible dur-ho a terme en un estudi en què hi ha intervenció activa per part de l'equip investigador, un assaig clínic, però no en un estudi observacional.

L'assaig clínic és prospectiu si fa un seguiment durant el pròxim futur als pacients reclutats, seguiment que pot durar dies, mesos o fins i tot anys. És controlat si el nou tractament s'aplica a un grup de pacients a qui es denomina «grup tractat» i un altre tractament, ben sovint el més utilitzat en aquest moment, s'aplica a un altre grup de pacients denominat «grup control»; podria haver-hi diversos grups tractats si es desitja comparar diversos tractaments o procediments terapèutics. És concurrent si tots els grups es recluten i observen al mateix temps. És aleatoritzat si l'assignació de cada pacient reclutat a un dels grups es fa a l'atzar; podria ser llançant una moneda, encara que solen utilitzar-se procediments més sofisticats utilitzant nombres pseudoaleatoris que permeten reproduir el procés en una possible auditoria d'aquest. Si l'assaig clínic és prospectiu, controlat, concurrent i aleatoritzat complirà les condicions del model causal de Rubin, per la qual cosa permetrà demostrar causalitat. Aquesta mena d'assajos clínics és la que s'hauria d'utilitzar sempre que fóra possible (Matthews, 2006). A més, per a evitar biaixos en l'apreciació que el mateix pacient i els professionals sanitaris puguen cometre en valorar l'efecte del tractament, s'aconsella encaridament que l'assaig siga doble cec: ni el pacient ni els professionals sanitaris que en fan el seguiment i avaluació han de conèixer el grup a què ha estat assignat cada pacient.

El càlcul de la grandària mostral de l'assaig clínic, nombre de pacients que han de participar-hi, també ha de determinar-se per endavant per motius ètics. Si la grandària és massa petita, proporcionarà poca informació, per la qual cosa seran escasses les possibilitats d'obtenir resultats interessants, i es posarà els pacients en risc amb mínimes garanties sobre la seua utilitat: no està èticament justificat. Per contra, si la grandària mostral és massa gran, s'exposarà més pacients dels necessaris a un tractament inferior, per tant tampoc estarà èticament justificat. Per al càlcul d'una grandària mostral adequada sol utilitzar-se la funció de potència.

La funció de potència proporciona les probabilitats que els resultats de l'experiment permeten concloure

«UN DELS FACTORS DE RISC MÉS ESTUDIATS ÉS LA LOCALITZACIÓ GEOGRÀFICA DE LES PERSONES, ÉS A DIR, SI AQUESTA POT ALTERAR O NO LA PRESENCIA D'UNA CERTA MALALTIA»

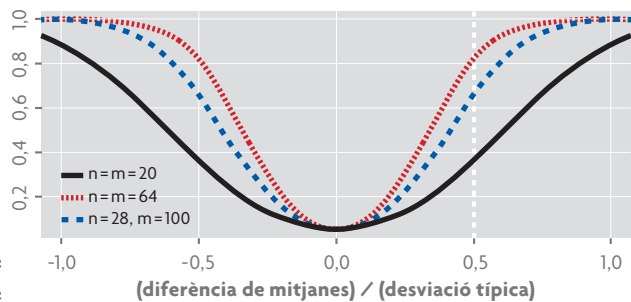


Figura 2. Funcions de potència d'un test estadístic *t* de Student per a comparar les mitjanes de dues poblacions, utilitzant dissenys amb distintes grandàries mostrals, suposant igualtat de variàncies i per a un nivell de significació $\alpha = 0,05$. *n* i *m* són les grandàries de cadascuna de les dues mostres.

que hi ha diferències entre els grups estudiats en funció de la magnitud real de la dita diferència. La funció de potència en el zero ha de ser petita, perquè és la probabilitat d'obtenir una conclusió equivocada en trobar diferències entre grups quan realment no n'hi ha, habitualment s'exigeix que siga inferior o igual a $\alpha = 0,05$. En valors diferents de zero proporcionen les probabilitats de concloure encertadament que hi ha diferències, per la qual cosa en aquests casos ha de ser el més gran possible. La grandària de la mostra s'obté establint una distància raonable entre els efectes dels grups que cal comparar i la potència que es pretén aconseguir a aquella distància.

La figura 2 mostra tres funcions de potència del test estadístic habitual per a la comparació de dues mitjanes, el «contrast *t* de Student». Aquestes funcions són les corresponents a un valor de significació $\alpha = 0,05$, per la qual cosa prenen aquest valor en el zero, que és el punt que representa la hipòtesi nul·la d'igualtat de mitjanes. La línia vertical discontinua marca una distància entre mitjanes de 0,5 desviacions típiques; a aquesta distància i amb 40 dades, 20 en cada grup, només s'obté una potència de 0,35, massa petita. Amb 128 dades, 64 en cada grup, ja s'obté una potència de 0,8. També amb 128 dades però repartides en 28 en un grup i 100 en l'altre s'observa una potència més baixa que si els dos grups tingueren la mateixa grandària de la mostra, per això és aconsellable que els distints grups tinguin la mateixa grandària mostral.

L'estadística posa a disposició de la medicina mètodes d'inferència estadística que permeten analitzar els resultats finals de l'assaig clínic i extraure con-

clusions. Molts d'aquests mètodes també són àmpliament utilitzats en altres àrees de coneixement; altres han estat desenvolupats específicament en el context de les ciències de la salut i de la vida, com els mètodes de supervivència estadística i els models longitudinals. A més, l'estadística també proporciona metodologia de disseny d'experiments que pot resultar molt útil durant la planificació de l'assaig clínic, ajudant a evitar biaixos de selecció o biaixos d'assignació, i proporcionant eines per al càlcul de la grandària mostral.

■ SUPERVIVÈNCIA ESTADÍSTICA I ESTUDIS LONGITUDINALS

L'anàlisi de supervivència (Aalen *et al.*, 2008) és la metodologia estadística especialitzada a analitzar dades corresponents al temps transcorregut entre dos esdeveniments, l'esdeveniment inicial i l'esdeveniment d'interès, en estudis científics de les ciències de la salut i la biologia. El dit temps se sol conèixer com a temps de supervivència, una nomenclatura heretada de l'esdeveniment d'interès prototípic, la mort, habitual en els primers estudis sobre el tema i que utilitzarem de manera genèrica en aquest treball.

L'anàlisi de supervivència aplicada a contextos no biològics és coneguda com a anàlisi de fiabilitat. Així doncs, quan es tracta d'estudiar el temps de vida d'una persona, des que naix fins que mor, el temps transcorregut des de la infecció pel virus d'immunodeficiència humana (VIH) fins a un diagnòstic de síndrome d'immunodeficiència adquirida (sida) o la supervivència d'una palmera infestada pel morrut roig, ens situem en el territori de l'anàlisi de supervivència. Si, per contra, l'objectiu és analitzar el temps des de la posada en marxa fins a una fallada del sistema de refredament en una planta nuclear, el temps entre successius terratrèmols al Golf de València o la durada del revestiment de trencadís d'un edifici públic, ens mourem en l'escenari de l'anàlisi de la fiabilitat.

Per a poder observar un temps de supervivència cal esperar fins que l'esdeveniment d'interès es produïska. Aquesta situació és difícilment assolible en els estudis de supervivència perquè la durada és generalment limitada i, en la majoria de les ocasions, l'estudi finalitza sense que s'haja produït l'esdeveniment d'interès en tots els individus mostrejats. Així, les dades resultants contindran el temps complet de la supervivència

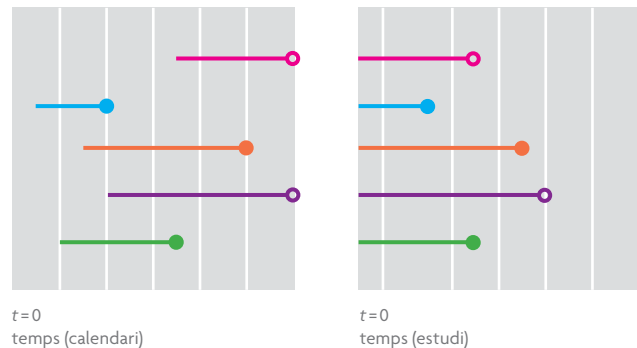


Figura 3. La gràfica de l'esquerra mostra cinc temps de supervivència en temps real, des que entren en l'estudi fins que n'ixen quan es produeix l'esdeveniment d'interès (representat per un petit cercle pintat) o la seua supervivència censurada (representada per un cercle en blanc) en cas contrari. La gràfica de la dreta conté la mateixa informació que l'anterior però amb el temps ara representat segons l'escala de l'estudi, amb un temps inicial comú a tots els individus que marca la seua entrada a l'estudi. Aquesta seria l'escala adequada en cas d'una hipotètica anàlisi estadística de les dades.

d'aquells individus per als quals s'ha registrat l'esdeveniment així com la supervivència incompleta, censurada per la dreta, d'aquells individus que «continuen amb vida» en acabar l'estudi. L'existència de dades censurades en un estudi de supervivència n'inhabilita l'anàlisi per mitjà dels mètodes estadístics tradicionals (figura 3).

La funció de supervivència i la funció de risc són conceptes bàsics de l'anàlisi de supervivència. La primera permet estimar probabilitats associades a instants concrets de temps, com per exemple la supervivència de més de cinc anys en una persona diagnosticada de càncer de còlon. La funció de risc és una taxa i quantifica, per exemple, el risc de mort en persones a

qui s'ha practicat una operació quirúrgica delicada, habitualment decreixent segons augmenta el postoperatori.

No totes les persones ens comportem de la mateixa manera davant de les mateixes situacions i encara menys en temes de mortalitat i morbiditat. Els temps de supervivència associats a un esdeveniment solen estar relacionats amb un conjunt de variables de risc els valors de les quals poden ajudar-nos a entendre una mica millor els diferents temps de supervivència dels individus d'una mateixa població. Per exemple, és conegut que una persona amb nivells alts de co-

«S'ACONSELLA QUE L'ASSAIG CLÍNIC SIGA DOBLE CEC: NI EL PACIENT NI ELS PROFESSIONALS SANITARIS HAN DE CONÈIXER EL GRUP A QUÈ HA ESTAT ASSIGNAT CADA PACIENT»

lesterol té un risc més elevat de presentar problemes cardiovasculars que una «que no té colesterol». Els models de regressió de Cox i els anomenats de temps de vida accelerada permeten modelitzar la funció de supervivència i la funció de risc per mitjà de les mencionades variables, tant en els casos en què poden ser observades, com quan, fins i tot sabent que poden generar heterogeneïtat entre els diferents individus, no són o no han pogut ser registrades. La inferència estadística, i en particular la metodologia bayesiana, permet quantificar la importància de totes elles en termes probabilístics, el llenguatge natural de l'estadística.

Els estudis transversals arregen informació dels individus mostrejats en un únic instant de temps ben definit. Són d'execució ràpida i, en general, poc costosos. Els estudis longitudinals (Diggle *et al.* 2002), basats en mesures repetides d'un mateix individu al llarg del temps, són costosos i d'execució lenta perquè, igual com els estudis de supervivència, requereixen períodes amplis d'observació (figura 4). Són d'especial rellevància en l'estudi epidemiològic de les malalties cròniques (Alzheimer, asma, càncer, diabetis, malalties cardiovasculars, renals, sida, etc.), principals causants de la mortalitat en el món i responsables de prop del 60% de totes les morts.

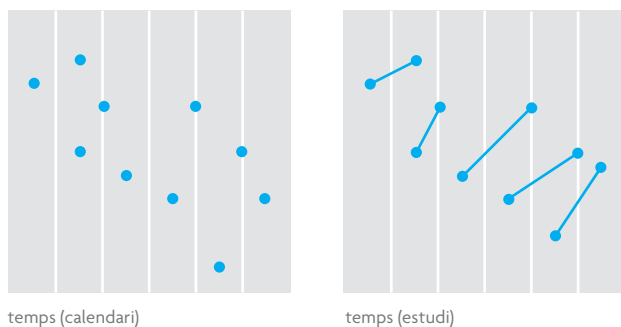
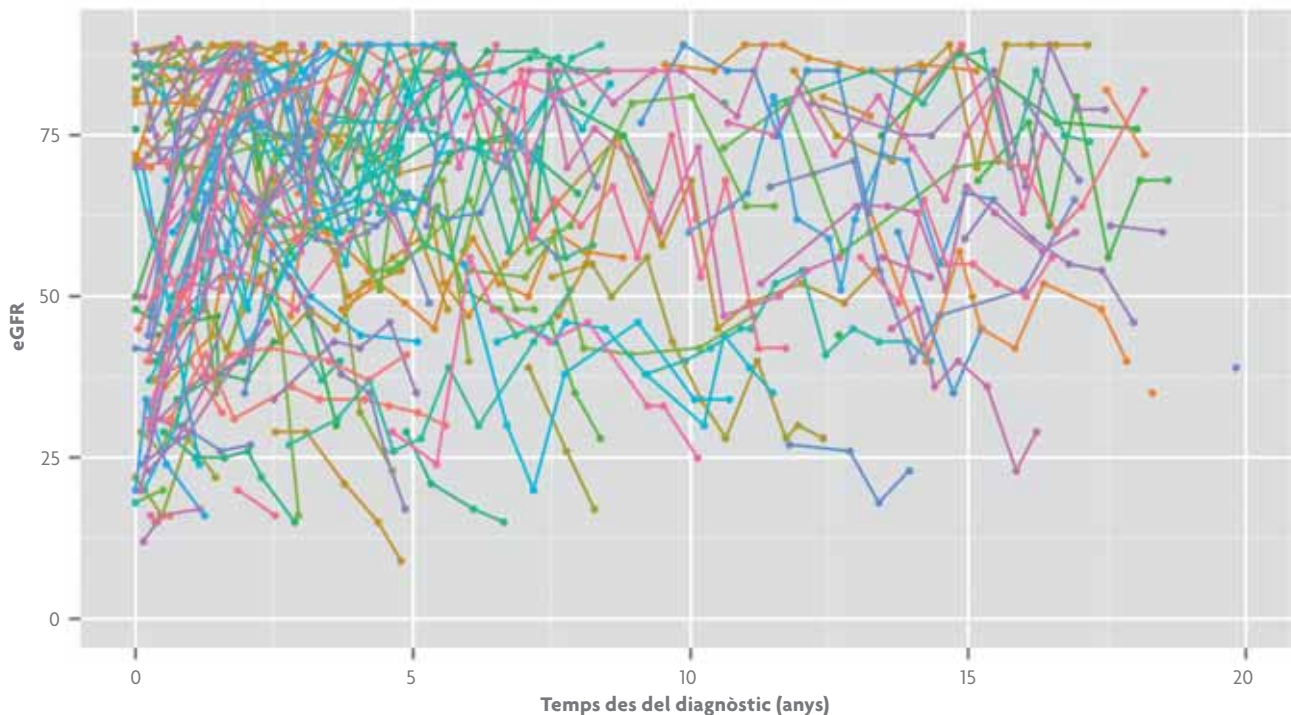


Figura 4. Els models estadístics que analitzen dades longitudinals són complexos però també molt potents, ja que són capaços de quantificar no sols l'evolució general de la variable d'interès en la població diana sinó també la progressió específica de qualsevol individu o grup d'individus rellevant. La gràfica de l'esquerra mostra un conjunt de dades en què no s'identifiquen les observacions que procedeixen d'un mateix individu, mentre que en la de la dreta les dades corresponents al mateix individu apareixen connectades amb un segment. La primera mostra una relació general decreixent amb el temps, la segona, tot el contrari.


Els orígens dels models longitudinals es remunten a començament del segle XIX amb el treball pioner del matemàtic anglès George Biddel Airy (1801-1892) en el camp de l'astronomia. La popularització d'aquests models en el món estadístic ha vingut de la mà dels grans avenços computacionals de mitjan i final del segle XX, que han possibilitat la implementació pràctica i la consegüent utilitat en el tractament estadístic de problemes científics socialment rellevants, com és el cas de la investigació de la progressió del nombre de cèl·lules CD4 i la càrrega viral en la seua qualitat de marcadors de la progressió de la infecció per VIH.

Si tornem als estudis de supervivència, podem pensar que mentre esperem l'ocurrència de l'esdeveniment d'interès podríem realitzar un seguiment longitudinal d'aquelles variables rellevants de l'estudi i incorporar-ne la informació al model de supervivència. Aquesta idea és la gènesi dels denominats models conjunts de supervivència i longitudinals (*joint models*). Quan, com el cas descrit, l'objectiu de l'estudi se centra exclusivament en la supervivència, els models longitudinals proporcionen informació valuosa al model de supervivència, com per exemple les mesures longitudinals de l'antigen prostàtic específic (PSA) en estudis de càncer de pròstata. Però els *joint models* són molt més potents perquè també permeten un tractament d'igual a igual entre ambdós processos i fins i tot utilitzar eines de l'anàlisi de supervivència en estudis de caràcter purament longitudinal. En aquest sentit, les dades de la figura 5 corresponen a un estudi longitudinal sobre la progressió de la insuficiència renal crònica en xiquets valencians. La variable d'interès és la taxa de filtratge glomerular estimada (eGFR), que decreix a mesura que la funció renal empitjora i proporciona els valors protocol·litzats que marquen els diferents estadis de la malaltia. Durant el període de seguiment alguns nens abandonen l'estudi abans que acabe i no es disposa de la seua informació longitudinal completa. Si el motiu de l'abandó està relacionat amb la progressió de la malaltia és convenient afegir aquesta informació al model longitudinal. En el nostre cas, són els nens que es curen temporalment (el seu eGFR augmenta progressivament fins que reben l'alta mèdica) o els que pateixen un empitjorament crític de la seua funció renal i necessiten teràpia renal substi-



Dades cedides per Isabel Zamora, Maria José Sanahuja i Silvia Agustí.

Figura 5. Taxa estimada de filtratge glomerular (eGFR) corresponent a un estudi longitudinal sobre la progressió de la insuficiència renal crònica en nens valencians. Els nivells d'eGFR estan representats en l'escala de temps amb origen en el diagnòstic de la malaltia i les diferents mesures consecutives de l'eGFR d'un mateix nen apareixen connectades per segments del mateix color.

tutiva (diàlisi o trasplantament). Els *joint models* permeten incorporar aquesta informació a l'anàlisi longitudinal mitjançant un model de supervivència que considera la necessitat de teràpia renal substitutiva i curació com a esdeveniments d'interès, naturalment incompatibles. 

REFERÈNCIES

- AALEN, O. O.; BORGAN, Ø. i H. K. GJESSING, 2008. *Survival and Event History Analysis: A Process Point of View*. Springer, Nova York.
- BESAG, J.; YORK, J. i A. MOLLIE, 1991. «Bayesian Image Restoration, with Two Applications in Spatial Statistics». *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 43(1): 1-20. DOI: <10.1007/BF00116466>.
- COOK, T. D. i D. L. DEMETS, 2008. *Introduction to Statistical Methods for Clinical Trials*. Chapman & Hall/CRC, Boca Ratón, EUA.
- DIGGLE, P. J.; HEAGERTY, P. J.; LIANG, K.-Y. i S. ZEGER, 2002. *Analysis of Longitudinal Data*. Oxford University Press, Oxford.
- HOLLAND, P. W., 1986. «Statistics and Causal Inference». *Journal of the American Statistical Association*, 81(396): 945-960. DOI: <10.2307/2289064>.
- MATTHEWS, J. N. S., 2006. *Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials*. Chapman & Hall/CRC, Boca Ratón, EUA.
- RUBIN, D. B., 1974. «Estimating Causal Effects of Treatments in Randomized and Non-Randomized Studies». *Journal of Educational Psychology*, 66 (5): 688-701. DOI: <10.1037/h0037350>.

AGRAÏMENTS

Aquest article està parcialment finançat pel projecte MTM2013-42323 del Programa Estatal de Foment de la Investigació Científica i Tècnica d'Excel·lència del Ministeri d'Economia i Competitivitat del Govern d'Espanya.

ABSTRACT

Symptoms, Signs and Statistics: Statistics Applied to the Health and Life Sciences.

Experimental determination or detection of the physiological mechanisms underlying disease is by and large a highly complex task. This fact has turned epidemiology into the main tool for generating knowledge in the medical field. Epidemiology studies diseases by monitoring the health of groups of people, rather than through individual observations. If the primary tool for generating medical knowledge is based on the observation of groups of people (population samples) from which we wish to learn (make inferences), then the link between statistics and medicine is clear. Here we illustrate this nexus presenting three statistical research areas that are particularly valuable for biomedical research.

Keywords: biostatistics, health and life sciences, clinical trials, epidemiology, survival.

Miguel A. Martínez-Beneito. Investigador de la Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), València. Membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i de la Xarxa Nacional de Bioestadística Biostatnet.

José D. Bermúdez. Professor titular del departament d'Estadística i Investigació Operativa. Universitat de València. Membre de la Xarxa Nacional de Bioestadística Biostatnet.

Carmen Armero. Professora titular del departament d'Estadística i Investigació Operativa. Universitat de València. Membre de la Xarxa Nacional de Bioestadística Biostatnet.