

Problemas del uso del test de tendencia como medición de la relación dosis respuesta en epidemiología

S. Pérez-Hoyos / F.G. Benavides

Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública (IVESP). Valencia. Escola de Relacions laborals. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

Correspondencia: Santiago Pérez-Hoyos. Serpis, 66. 46022 València

Recibido: 1 de marzo de 1996

Aceptado: 22 de julio de 1996

(Misuse of trend test as a dose-response measure in epidemiology)

Resumen

Antecedentes. El objetivo del análisis de dosis-respuesta es demostrar la existencia de un incremento progresivo de la respuesta con un aumento de la exposición. Una de las formas habituales de obtener esta relación es el uso del llamado test de tendencia. Sin embargo el hecho de que este test sea significativo no siempre conlleva que exista una relación monótona entre la dosis y la respuesta. El objetivo de este trabajo es analizar diversas situaciones donde el uso del test de tendencia no siempre es adecuado y revisar el uso de alternativas a este test.

Métodos. Se han generado cinco escenarios teóricos de relación de dosis-respuesta para supuestos estudios de casos y controles, donde no siempre la relación era lineal. Se han analizado las tablas resultantes obteniendo el test χ^2 de tendencia y la estimación de la componente lineal por medio de la regresión logística. Posteriormente se han utilizado otras alternativas para analizar la tendencia como el análisis categórico, la transformación de la exposición en el modelo logístico o el uso de riesgos incrementales.

Resultados. El test de tendencia resultó siempre significativo a pesar de que en cuatro de los modelos teóricos no existía una relación clara dosis-respuesta. Este resultado significativo podría llevar a los lectores a sugerir una falsa relación lineal dosis-respuesta. El uso alternativo de los modelos de riesgo incrementales o el análisis categórico permite identificar las situaciones de no relación.

Conclusiones. El test de tendencia sólo debería ser utilizado cuando los datos evidencien la existencia de una relación lineal monótona sugerida a través del análisis categórico, del uso de riesgos incrementales o del ajuste de distintos modelos no lineales, aunque en este caso la significación del test de tendencia no aporte más información que la ya obtenida.

Palabras clave: Test tendencias. Dosis-respuesta. Método epidemiológico.

Summary

Background. The objective of the dose-response analysis is to reveal the presence of a progressively response to an increased dose. One of the usual ways of doing so is the carrying out of the so-called trend test. However, the fact that this test may show statistical significance does not necessarily indicate that there is a uniform response between dose and response. This study aims to examine the various situations in which the use of the trend test is not always appropriate as well as given an overview of the use of potential alternatives.

Methods. Five theoretical dose-response scenarios have been created using for supposed case-control studies, in which the relationship was not always linear. The results-tables obtained have been analysed, leading to the attainment of the Chi-squared trend test, as well as the calculation of the linear component by means of the logistical regression. Subsequently, other alternative methods of trends analysis, such as categorical analysis, the transformation of the findings within the logistical model and the use of risk incrementals have been employed.

Results. The test of trends invariably proved to be significant, despite the fact that in four of the theoretical models there did not exist a clear relationship between dose and response. This significant result could lull its readers into proposing a linear dose-response relationship which, in fact, proves false. The alternative use of incremental risk models, or categorical analysis, permits the identification of situations in which there is no relationship.

Conclusions. The trend test should only be employed in cases where the data demonstrates the existence of monotonous, lineal relationship that can be deduced from the results of categorical analysis, the use of incremental risk or the adjustment of various no linear models, although, in this cases, the significance of the test may bring forward no new information.

Key words: Trend test. Dose-response. Epidemiological methods.

Introducción

El diccionario de epidemiología de Last¹ define el término «relación dosis-respuesta» como «una relación en la cual un cambio en la intensidad o duración de la exposición está asociado a un

cambio —tanto incremento como decremento— en el riesgo de un efecto específico». Para Breslow y Day² el objetivo del análisis dosis-respuesta es demostrar la existencia de un incremento (decremento) continuo de la respuesta con un incremento (decremento) continuo de la exposición, y que en el contexto epidemiológico

se debe de traducir en un incremento (decremento) del estimador del riesgo relativo con un aumento (disminución) de la exposición. De hecho, la relación dosis-respuesta, llamada por algunos gradiente biológico, implica en numerosas ocasiones que entre la exposición y el efecto existe algo más que una mera relación estadística y se considera la relación dosis-respuesta como uno de los criterios para juzgar la posible relación causal³.

En numerosas ocasiones se simplifica el problema clasificando a los individuos como expuestos o no expuestos, aunque la variable exposición sea en origen una variable continua, con el objetivo de mejorar la eficiencia del estudio a pesar de la arbitrariedad de la elección del punto de corte y de la considerable pérdida de información. Otra alternativa para el análisis de la relación dosis-respuesta es la agregación de la exposición en un mayor número de categorías que reflejen mejor la exposición de los individuos estudiados. Tradicionalmente el análisis se lleva a cabo mediante la elección de una categoría de referencia, habitualmente los no expuestos, y se compara la evolución de la medida de efecto según se aumenta el nivel de la exposición. La forma de relación más sencilla es la lineal, utilizándose los llamados test de tendencia lineal⁴⁻⁶ como contraste de la existencia de dicho tipo de relación. Sin embargo, a menudo se cree erróneamente que el hecho de rechazar la hipótesis nula de este tipo de pruebas acarrea como consecuencia la existencia de una relación lineal monótona entre la exposición y su efecto⁷.

El objetivo del presente trabajo es describir diversas situaciones donde el uso del test de tendencia lineal no siempre es adecuado, así como revisar el uso de algunas alternativas a este test.

Métodos

Antes de exponer los diferentes escenarios donde se ha aplicado el test de tendencia se ha considerado oportuno describir cuales son las características del test de tendencia como instrumento de medición de la dosis-respuesta y de las alternativas que se suelen utilizar⁸. Habitualmente se dispone de k categorías donde a cada una se les asigna una puntuación x_i , habitualmente 0 a la categoría de no expuestos (tabla 1). Si existe una tendencia lineal se espera que las probabilidades p_i de ser caso se sitúen en una recta en función de las puntuaciones asignadas a cada categoría de exposición

$$p_i = \alpha + \beta x_i$$

o, lo que es equivalente, que el logaritmo de la medida de efecto esté alineado con respecto a la exposición.

Tabla 1. Tabla de datos para el análisis de tendencia

Puntuación de la exposición	Número de casos	Número de NO casos	Total	Proporción de casos
x_1	a_1	$n_1 - a_1$	n_1	p_1
x_2	a_2	$n_2 - a_2$	n_2	p_2
x_k	a_k	$n_k - a_k$	n_k	p_k
	A	N-A	N	P

Test de tendencia χ^2 extensión de Mantel

El test más utilizado para comprobar la existencia de relación entre la exposición y la medida de efecto es el test χ^2 extensión de Mantel⁶, que como su nombre indica es una extensión del test de Mantel-Haenszel para tablas de 2×2 , donde a cada categoría de exposición se le asigna una puntuación, considerando el 0 como la categoría de no expuestos. El test contrasta la hipótesis de no existencia de una relación lineal ante la exposición y la frecuencia del problema estudiado, es decir que el coeficiente β de la ecuación anterior es 0.

El test se basa en la diferencia ponderada según el nivel de exposición del número de casos realmente observados y el número de casos esperados bajo la hipótesis de no asociación, comparando el valor obtenido con el de una distribución ji-cuadrado con un grado de libertad.

$$X_{Mantel}^2 = \frac{[\sum_{i=1}^k a_i x_i - \frac{\sum_{i=1}^k a_i}{\sum_{i=1}^k n_i} \sum_{i=1}^k n_i x_i]^2}{\sum_{i=1}^k a_i \sum_{i=1}^k b_i} = \frac{[\sum_{i=1}^k a_i x_i - \frac{\sum_{i=1}^k a_i}{\sum_{i=1}^k n_i} \sum_{i=1}^k n_i x_i]^2}{(\sum_{i=1}^k n_i)^2 \sum_{i=1}^k n_i - 1} [\sum_{i=1}^k n_i \sum_{i=1}^k n_i x_i^2 - (\sum_{i=1}^k n_i x_i)^2]$$

$$X_{Mantel}^2 = \frac{[\sum_{i=1}^k a_i x_i - \frac{A}{N} \sum_{i=1}^k n_i x_i]^2}{\frac{A}{N^2} [N \sum_{i=1}^k n_i \sum_{i=1}^k n_i x_i^2 - (\sum_{i=1}^k n_i x_i)^2]}$$

Donde:

a_i = Número de casos del nivel de exposición i

x_i = Puntuación para el nivel de exposición i

n_i = Total de individuos para el nivel de exposición i

$b_i = n_i - a_i$ = Número total de no casos para el nivel de exposición i

A = Número total de casos.
B = Número total de no casos
N = Número total de casos y no casos.

Si se trata de un estudio de seguimiento con datos en forma de personas-año, el único cambio que se produce en la expresión matemática del test es omitir del denominador el factor corrector para muestras finitas $B/(N-1)^9$.

Sin embargo, el rechazar la hipótesis nula no implica que la relación deba de ser lineal, únicamente que el coeficiente β es distinto de 0. Hay que reseñar que la extensión del test de Mantel no es más que el «Score-test» de un modelo de regresión logística, cuando los datos provienen de un estudio de casos y controles, o del «Score-test» de un modelo de regresión de Poisson cuando los datos provienen de estudios en forma de personas-año². El «Score-test» contrasta la hipótesis de que el coeficiente β de la regresión para la variable exposición o, lo que es equivalente, el logaritmo de la media de efecto es 0. El rechazo de la hipótesis nula $\beta = 0$ no implica que la relación sea lineal, simplemente que existe relación entre la exposición y el efecto. El contraste resuelto por el «Score-test» también podría resolverse por el test de Wald o el cociente de verosimilitudes, aunque estas dos alternativas requerirán ejecutar el proceso iterativo de la estimación de los parámetros del modelo de regresión¹⁰.

Alternativas al test de tendencia

Una de las condiciones previas para el uso del test de tendencia es analizar el cambio sucesivo del efecto que se produce entre categorías, o elegir la categoría central como categoría de referencia para observar si el efecto es el mismo aunque en sentido inverso. En el caso de que se observe que las medidas están alineadas sería adecuado utilizar el test de tendencia.

En muchas situaciones se observa un gran salto de pasar de la categoría de no expuestos al primer nivel de exposición aunque esta sea ligera, para posteriormente observarse un aumento más tenue del efecto, llegando incluso a la disminución del mismo. Para realmente contrastar la existencia de un aumento de la respuesta con el aumento de exposición, Breslow² sugiere eliminar la categoría de no expuestos y analizar la existencia de tendencia únicamente en los que tienen algún grado de exposición.

Miettinen¹¹ sugiere utilizar lo que se conoce como riesgos incrementales. En este caso se analizan diversas tablas de 2×2 donde la primera de ellas se clasifica como no expuestos al nivel más bajo de exposición y expuesto al resto. En la segunda tabla se elige como no expuestos a las dos categorías más bajas y así sucesivamente. En el caso de que todos los contrastes sean significativos y la magnitud del efecto sea

la misma en todas las tablas, se puede asumir la existencia de tendencia lineal.

Armitage indica que el estadístico χ^2 de asociación se puede expresar como dos componentes, una de las cuales sería el test de tendencia y la otra la que Fleiss⁵ denomina test χ^2 de linealidad, cuya distribución es una ji-cuadrada con k-2 grados de libertad. Si este test de linealidad es significativo y también lo es el test χ^2 de tendencia, se puede indicar que aunque el β es distinto de cero, la relación dosis-respuesta se aleja de la lineal.

Otras alternativas, son utilizar métodos de regresión ponderados según el nivel de exposición, o suponer que la relación no es lineal utilizando transformaciones de la exposición que asignen valores a la variable diferentes del incremento lineal. Algunas de estas transformaciones podrían ser utilizar el logaritmo, la raíz cuadrada de la variable X, o bien asignar puntuaciones según la relación que se sospeche, por ejemplo una relación lineal al principio hasta llegar a un nivel umbral donde a más exposición no aumenta el efecto. Otro tipo de alternativa es utilizar modelos de regresión no paramétrica donde no se asume que la forma de la relación entre el riesgo y la exposición sigue una forma particular paramétrica como la curva logística, ni la curva tiene porque ser siempre creciente o decreciente¹¹.

Métodos utilizados

Con el programa Egret Siz¹² se han generado cinco supuestos estudios de casos y controles con diversas formas de relación entre la exposición y la medida de efecto (razón de odds). En cada uno de los hipotéticos estudios se han considerado dos casos por cada control. La variable exposición elegida constaba de cuatro categorías considerando que el 40% de los casos no estaban expuestos (0), el 25% tenían una ligera exposición (1), el 20% tenían una exposición moderada (2) y el 15% restante estaban altamente expuestos (3). En el apartado de resultados se desarrollarán cada uno de los casos describiendo la relación establecida entre la exposición y el efecto.

A partir de la tabla de contingencia se calcularon las razones de ods de cada categoría con la de no expuestos. Así mismo se ha calculado el test χ^2 de tendencia siendo el mismo significativo en todos los casos, el test de Pearson y el test χ^2 de linealidad. Para contrastar la idoneidad de utilizar este test se ha utilizado el método de los riesgos incrementales. También se han ajustado modelos de regresión logística utilizando la variable exposición como variable ordinal. En el caso de que la razón de ods cruda coincida con la estimada del modelo de regresión se considera que existe relación lineal. Para contrastar si la forma es distinta de la lineal se han utilizado algunas transformaciones de la variable exposición en el modelo de regresión. Para los cálculos se ha utilizado el programa EGRET¹³.

Resultados

Caso 1. Tendencia lineal

En primer lugar se ha considerado el caso de la relación lineal perfecta. En la tabla 2 se presentan los resultados mostrando como el logaritmo de la razón de odds (OR) se puede expresar como el coeficiente de la regresión β (0,62926) por el nivel de exposición, es decir, $\log(\text{OR}) = \beta \cdot X$. El test χ^2 de tendencia, como era de esperar, es significativo y el modelo de regresión no está lejano del modelo saturado ($p = 0,999$). El test χ^2 de linealidad es no significativo indicando que la relación no se aleja demasiado de la lineal. A utilizar el método de los riesgos incrementales se observa que la OR es la misma en todos los casos, es decir que para cada incremento en la exposición se produce el mismo incremento en el efecto.

En segundo lugar se ha considerado el caso en el que existe un efecto entre estar o no expuesto, independiente de la magnitud de dicha exposición. En la tabla 3 se presentan los resultados de este caso hipotético. El test χ^2 de tendencia también es significativo y el test χ^2 de linealidad está en el límite de la significación ($p = 0,08$). Hay que observar que al estimar la tendencia β con el modelo de regresión logística se observa que la OR está infraestimada para los niveles 1 y 3 de exposición. Además la lejanía del modelo casi alcanza la significación indicando un mal ajuste del modelo lineal. Utilizando el método de los riesgos incrementales se observa que estos riesgos no son iguales indicando que la relación no es lineal. Cuando no se considera la categoría de no expuesto en el análisis se observa como las OR no se pueden asumir distintas de 1, lo que indica que no aumenta el riesgo al aumentar la exposición, simplemente se produce un efecto entre estar o no expuesto.

Tabla 2. Razones de odds (OR) y test de tendencia para el caso de tendencia lineal

Nivel de exposición X	Casos	Controles	OR (IC 95%)	OR regresión Exp ($\beta \cdot X$)	OR Incremental (IC 95%)
0	33	215	1		
1	36	118	1,99 (1,14 – 3,47)	1,999	4,05 (2,63 – 6,24)
2	64	104	4,01 (2,41 – 6,68)	3,996	4,07 (2,85 – 5,83)
3	77	63	7,96 (4,72 – 12,49)	7,988	4,02 (1,68 – 6,02)

χ^2 de tendencia con 1 gl: 82,52
 χ^2 de Pearson con 3 gl: 83,66
 χ^2 de linealidad con 2 gl: 83,66 – 82,52 = 1,14
 Coeficiente de la regresión logística $\beta = 0,62926$
 Lejanía modelo de regresión logística χ^2 con 2 gl: 0,002

$p < 0,001$
 $p < 0,001$
 $p = 0,565$
 Test de Wald $p < 0,001$
 $p = 0,999$

IC: intervalo de confianza de OR
 gl: grados de libertad

Tabla 3. Razones de odds y test de tendencia para el caso de salto entre no expuestos y cualquier nivel de exposición

Nivel de exposición X	Casos	Controles	OR (IC 95%)	OR regresión Exp ($\beta \cdot X$)	OR Incremental (IC 95%)	OR sin categoría no expuesto
0	63	208	1	1		–
1	69	121	1,88 (1,23 – 2,89)	1,318	2,11 (1,49 – 3,00)	1
2	66	91	2,39 (1,53 – 3,74)	1,737	1,72 (1,25 – 2,37)	1,27 (,81 – 2,01)
3	52	80	2,15 (1,34 – 3,45)	2,2895	1,38 (0,92 – 2,07)	1,14 (,70 – 1,85)

χ^2 de tendencia con 1 gl: 15,79
 χ^2 de Pearson con 3 gl: 20,70
 χ^2 de linealidad con 2 gl: 20,70 – 15,79 = 4,89
 Coeficiente de la regresión logística $\beta = 0,2758$
 Lejanía modelo de regresión logística χ^2 con 2 gl: 5,53

$p < 0,001$
 $p < 0,001$
 $p = 0,08$
 Test de Wald $p < 0,001$
 $p = 0,0630$

Caso 3. Fluctuación entre la exposición y la medida de efecto

El tercer caso muestra la situación en la que se produce una relación importante para los niveles leves y graves de exposición atenuándose para el nivel de exposición moderada. En la tabla 4 se observan los valores estimados. Aunque claramente no hay relación lineal el valor del test χ^2 de tendencia es muy significativo. La no linealidad se puede observar al comparar las OR obtenidas por el modelo de regresión considerando tendencia lineal y la OR cruda calculada, observando como no coinciden. La significación del test de χ^2 de linealidad también indica el alejamiento de la linealidad de la relación dosis-respuesta. Además, la OR incremental no es constante al cambiar de categoría de exposición lo que abunda en la constatación de la no linealidad de la relación.

Caso 4. Relación lineal con la raíz cuadrada de la exposición

En el cuarto caso hipotético se ha considerado que la relación entre la exposición y el efecto se producía según la ecuación $\log(\text{OR}) = \beta \cdot \sqrt{X}$, es decir relación lineal pero no con la puntuación del nivel de la exposición sino con su raíz cuadrada. La tabla 5 muestra los resultados obtenidos. Al ser la relación lineal con la raíz cuadrada de la exposición se observa que el test χ^2 de tendencia es significativo. De nuevo se observa, tras ajustar la tendencia por un modelo de regresión, que las OR de la regresión son diferentes de las OR crudas. Además los riesgos incrementales no constantes también indican la no linealidad de la relación. Al ajustar el modelo utilizado la variable raíz cuadrada de la exposición se observa que los OR son prácticamente iguales que los crudos y que el modelo mejora claramente la lejanía («deviance»). Sin embargo, el test χ^2 de linealidad no es significativo ($p = 0,54$) lo que indicaría el no alejamiento de la linealidad del modelo.

Tabla 4. Razones de odds (OR) y test de tendencia para el caso de fluctuación entre la exposición y la medida de efecto (1 - 2,78 - 1,16,3,42)

Nivel de exposición X	Casos	Controles	OR (IC 95%)	OR regresión Exp ($\beta \cdot X$)	OR Incremental (IC 95%)
0	57	202	1		
1	99	126	2,78 (1,84 - 4,21)	1	2,30 (1,60 - 3,29)
2	37	113	1,16 (0,70 - 1,91)	1,742	1,15 (0,83 - 1,59)
3	57	59	3,42 (2,09 - 5,62)	2,299	2,21 (1,45 - 3,36)
χ^2 de tendencia con 1 gl: 14,80			p < 0,001		
χ^2 de Pearson con 3 gl: 44,58			p < 0,001		
χ^2 de linealidad con 2 gl: 44,58 - 14,80 = 29,78			p < 0,001		
Coeficiente de la regresión logística $\beta = 0,2777$			Test de Wald p < 0,001		
Lejanía modelo de regresión logística χ^2 con 2 gl: 30,02			p = 0,0000		

Tabla 5. Razones de odds y test de tendencia para el caso de relación lineal con la raíz cuadrada de la exposición

Nivel de exposición X	Casos	Controles	OR (IC 95%)	OR regresión Exp ($\beta \cdot X$)	OR Incremental (IC 95%)	OR regresión $\sqrt{\text{exposición}}$ Exp (β/\sqrt{X})
0	40	184	1	1		1
1	54	126	1,97 (1,20 - 3,23)	1,480	2,56 (1,71 - 3,85)	2,006
2	64	110	2,68 (1,65 - 4,36)	2,190	2,12 (0,51 - 2,97)	2,677
3	58	80	3,34 (2,01 - 5,55)	3,242	1,93 (1,29 - 2,88)	3,340
χ^2 de tendencia con 1 gl: 27,83			p < 0,001			
χ^2 de Pearson con 3 gl: 28,95			p < 0,001			
χ^2 de linealidad con 2 gl: 28,95 - 27,83 = 29,78			p = 0,57			
Coeficiente de la regresión logística $\beta = 0,3924$			p < 0,001			
Lejanía modelo de regresión logística χ^2 con 2 gl: 2,025			p = 0,3642			
Coeficiente de la regresión logística con la raíz cuadrada de la exposición $\beta = 0,6963$						
Lejanía modelo de regresión logística con la raíz cuadrada de la exposición χ^2 con 2 gl 0,008 p = 0,996.						

Caso 5. Relación lineal con el cuadro de la exposición

En este quinto caso se ha considerado que la relación era lineal con el cuadrado de la exposición, es decir $\log(\text{OR}) = \beta \cdot X^2$. La tabla 6 muestra los resultados obtenidos. Se observa que el test χ^2 de tendencia es altamente significativo, sin embargo las OR obtenidas tras ajustar la tendencia por el modelo de regresión logística son distintas de las OR crudas. También los riesgos incrementales no son constantes al, aumentar la exposición, indicando la no linealidad de la relación. Tras transformar la exposición por su cuadrado y al volver a ajustar el modelo se observa la práctica coincidencia con las OR crudas así como la mejoría sensible en la lejanía del modelo.

Discusión

En los resultados de los cinco casos hipotéticos se ha podido observar que el test χ^2 de tendencia siempre ha sido significativo, independientemente del tipo de relación existente entre la exposición y el problema de salud analizado. Para las situaciones donde la relación era lineal con una transformación de la exposición, como la raíz cuadrada o el cuadrado, el aceptar la hipótesis alternativa indicaría que si existe una cierta relación entre el aumento de la exposición y un mayor efecto, aunque ésta no fuera del todo lineal.

El mayor problema surge con los casos 2 y 3, donde no necesariamente a más exposición hay más efecto, pudiendo llegar a interpretaciones erróneas indicando la existencia de tendencia cuando realmente no la hay. En estas situaciones, que pueden observarse en la literatura debe evitarse utilizar un test de tendencia o la estimación de la misma por un modelo de regresión. Así, en algunos artículos publicados en los dos últimos años en *Medicina Clínica y Gaceta Sanitaria* se aplica

el test de tendencia en la situación tipo 2 donde se produce un salto entre la situación considerada como de referencia y los distintos niveles de exposición¹⁴⁻¹⁶. En otros artículos se pueden observar situaciones del tipo 3 de fluctuación entre la exposición y el efecto¹⁵⁻¹⁷. Únicamente en uno de los artículos consultados se utiliza el test χ^2 de tendencia en la única variable en la que se sospecha tendencia lineal, utilizando el test de contraste de χ^2 de Pearson para el resto de variables¹⁸.

Tal como se ha visto en los casos hipotéticos, una forma de detectar si realmente hay una situación lineal es utilizar el método de los riesgos incrementales propuesto por Miettinen¹¹, esperando en el caso de existencia de relación lineal que las OR sean iguales. Se ha observado en los casos donde no hay relación lineal que los riesgos incrementales no son constantes, e incluso en el caso 3 donde fluctúa la relación, los intervalos de confianza de las OR no se solapan entre ellos. Esta no igualdad de las OR incrementales debería de ser un motivo suficiente para suponer que la relación entre la exposición y su efecto no es lineal debiéndose buscar otra forma de la relación.

En los ejemplos presentados, en los que el test χ^2 de linealidad es siempre significativo, no debería de utilizarse el resultado del test de tendencias, ya que la relación es distinta de la lineal. En el caso 3 donde se produce únicamente un efecto entre el no estar expuesto y cualquier nivel de exposición, el test χ^2 de linealidad indica que la relación es compatible con la lineal, aunque por la construcción del modelo esta relación no sea creciente. En este caso es recomendable utilizar también las otras formas de análisis para observar si la relación es o no lineal. En el caso de la relación con la raíz cuadrada, la no significación del test χ^2 de linealidad indica la compatibilidad con la relación lineal, ya que con tan pocos niveles de exposición la curva generada por la raíz cuadrada se acerca a una recta, aunque la verdadera relación no sea lineal.

Tabla 6. Razones de odds y test de tendencia para el caso de relación lineal con el cuadrado de la exposición

Nivel de exposición X	Casos	Controles	OR (IC 95%)	OR regresión Exp ($\beta \cdot X$)	OR Incremental (IC 95%)	OR regresión $\sqrt{\text{exposición}}$ Exp (β/X^2)
0	34	169	1	1		1
1	23	91	1,26 (0,67 – 2,35)	1,976	3,33 (2,15 – 5,17)	1,248
2	44	90	2,43 (1,41 – 4,21)	3,904	4,15 (3,44 – 7,64)	2,423
3	99	67	7,34 (4,42 – 12,26)	7,715	5,12 (3,44 – 7,64)	7,327

χ^2 de tendencia con 1 gl: 77,25 p < 0,001
 χ^2 de Pearson con 3 gl: 86,71 p < 0,001
 χ^2 de linealidad con 2 gl: 86,71 – 77,25 = 9,46 p = 0,008
 Coeficiente de la regresión logística $\beta = 0,6811$ p < 0,001
 Lejanía modelo de regresión logística χ^2 con 2 gl: 5,484 p = 0,064
 Coeficiente de la regresión logística con la raíz cuadrada de la exposición $\beta = 0,2213$
 Lejanía modelo de regresión logística con la raíz cuadrada de la exposición χ^2 con 2 gl 0,001 p = 0,999.

En los casos de no existencia de relación lineal al observar las OR crudas obtenidas al comparar cada categoría con la de no expuestos la relación no parece lineal. Ante esta situación Maclure y Greenland⁷ sugieren no utilizar el test χ^2 de tendencia ni estimar esta tendencia mediante el β de la regresión, sino utilizar la variable exposición categorizada en variables indicadoras («dummies») en la regresión, o utilizar transformaciones que cambien las puntuaciones asignadas a cada nivel de la variable exposición. Algunas de estas transformaciones pueden ser simplemente la raíz cuadrada o la transformación logarítmica. Estos mismos autores sugieren que el test de tendencia sólo debe utilizarse en el caso de que los datos sugieran la existencia de una relación lineal entre la exposición y su efecto tras efectuar un análisis categórico y/o de riesgos incrementales.

Tal como indica Rothman⁹, es un error efectuar inferencias basándose únicamente en el resultado de un contraste de hipótesis, por lo que es preferible estimar medidas globales de relación en lugar de medidas separadas por las pérdidas de potencia que ocurren. Por ello en lugar de utilizar el test de tendencia es preferible ajustar un modelo de regresión logística, o Poisson para un estudio de cohortes con datos en personas año, estimando la tendencia a partir del coeficiente β de la variable exposición o de una transformación. En los ejemplos hipotéticos se observa como en aquellos en los que claramente no hay una rela-

ción lineal el modelo se encuentra lejano del modelo saturado (casos 2 y 3), mientras que en aquellos que si que hay cierta relación lineal el modelo se encuentra cerca del saturado. Además en los casos 4 y 5 tras efectuar la transformación se observa una disminución significativa de la lejanía del modelo, lo que indica que tras efectuar la transformación de la exposición, nos acercamos más a la verdadera forma de relación.

En conclusión, el test de tendencia χ^2 de Mantel o su equivalente el «score-test» de la regresión sólo debería ser utilizado si previamente los datos manifiestan una forma de relación lineal entre la exposición y la frecuencia de la enfermedad. Además hay que tener en cuenta que el rechazo de la hipótesis nula en este tipo de test no necesariamente indica que la relación sea lineal. La existencia de la relación lineal se puede valorar a través un análisis categórico, utilizando el método de los riesgos incrementales, utilizando la significación del test χ^2 de linealidad, o mediante alguna transformación de la variable exposición en el modelo de regresión u otros métodos alternativos que además de indicar la existencia de relación permiten inferir la forma de la misma. Finalmente, en el caso de evidencia de la existencia de relación lineal sería adecuado aplicar el test de tendencia, aunque en este caso esta prueba estadística no aporte nueva información a la relación entre la exposición y el problema de salud que se estudia.

Bibliografía

1. Last JM. Diccionario de epidemiología. Barcelona: Salvat; 1989.p.148.
2. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II. The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC; 1987.p.93-103.
3. Hennekens CH, Buring KE. Epidemiology in Medicine. Boston: Little Brown & Co; 1987.p.43.
4. Armitage P. Test for linear trend in proportions and frequencies. Biometrics 1955;11:375-86.
5. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. Nueva York: Wiley & Sons; 1981.p.138-49.
6. Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom: extensions of Mantel-Haenszel procedure. J Am Stat Assoc 1963;58:690-700.
7. Maclure M, Greenland S. Test of trend and dose response: misinterpretations and alternatives. Am J Epidemiol 1992;135:96-104.
8. Benavides FG, Pérez-Hoyos S. Análisis de la relación dosis-respuesta en la investigación epidemiológica. Anotaciones en Salud Pública. 5. València: Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública; 1995.
9. Rothmann KJ. Epidemiología Moderna. Madrid: Díaz de Santos; 1987.p.365-90.
10. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic regression. Nueva York: Wiley & Sons; 1989.p.16-8.
11. Miettinen OS. Theoretical epidemiology; principles of occurrence research in medicine. Nueva York: Wiley & Sons; 1985.p.221-2.
12. Egret Siz. A program for sample size and power estimation. Reference Manual. Seattle: Statistics and Epidemiology Research Corporation; 1993.
13. Egret Reference Manual. Seattle: Statistics and epidemiology research corporation; 1990.
14. Castilla J, Tello O, Sánchez MF. Evolución del patrón epidemiológico de los casos de sida en España. Gac Sanit 1995;9:159-65.
15. Vioque J, Fenollar J. Distribución de la mortalidad por el cáncer de cérvix en España (1981-1986): un estudio ecológico. Med Clin (Barc) 1995;108:287-92.
16. Gutiérrez Fisac JL, Rodríguez-Artalejo F. Relación entre la obesidad, hábito tabáquico y actividad física en el tiempo libre en la población española de 20 a 64 años. Med Clin (Barc) 1995;104:293-7.
17. Muga R, Egea JM, Tor J, Rodríguez R, Roca J y cols. Desciende la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en drogadictos intravenosos en Barcelona 1987-93. Med Clin (Barc) 1994;103:567-70.
18. Latour J, Gutiérrez T, López V, Bonastre J, Giner JS, Rodríguez M y cols. Diferencias de esfuerzo terapéutico en razón del nivel socioeconómico en pacientes con infarto agudo de miocardio. Gac Sanit 1995;9:5-10.