

METODOLOGÍA

Viernes 7 de octubre de 2011. 19:00 a 20:30 h

Aula Profesor Laín Entralgo – Facultad de Medicina

Comunicaciones orales (10 minutos)

Moderador: Javier Llorca

181. IMPLEMENTACIÓN EN STATA DE 2 GENERALIZACIONES DEL ÍNDICE KAPPA

M. Nieves Plana^{a,b}, J. Zamora^{a,b}, J. Lázaro^b, J.I. Empanaza^{b,c}, V. Abreira^{a,b}

^aUnidad de Bioestadística Clínica, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid; ^bCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); ^cUnidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

Antecedentes/Objetivos: Implementar una macro Stata para generalizar el índice kappa para permitir ponderar y usar una definición explícita de acuerdo para múltiples observadores usando clasificaciones multinomiales y diseños incompletos.

Métodos: La macro Kappa2 calcula el índice kappa cuando existen 2 o más evaluadores o evaluaciones, usando clasificaciones bi- o multinomiales. Cada evaluación es una variable en el archivo de datos. Para facilitar el uso de este comando, su sintaxis es una extensión de la del comando kappa, incorporando algunas opciones nuevas, como "majority" para indicar que calcule el índice kappa para una definición de acuerdo por mayoría, o "jackknife" para pedir que se estime su error estándar y el intervalo de confianza al 95% por el método de jackknife. En el caso particular de no usar ponderación, kappa2 se reduce al comando kappa de Stata.

Resultados: Se presentan los resultados obtenidos mediante esta macro, del análisis de los datos recogidos en un estudio piloto de evaluación del estado de salud de una muestra de pacientes afectados por el síndrome del aceite tóxico (SAT).

Conclusiones: La macro kappa2 generaliza con éxito el coeficiente kappa para abordar el análisis de estudios de concordancia con diseños complejos. Esta macro se puede descargar gratuitamente de ftp.hrc.es/pub/programas/macros/kappa2.zip

231. ¿CÓMO SE DESCRIBE EL ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN LA LITERATURA CLÍNICA?

V. Abreira^{a,b}, A. Muriel^{a,b}, J.I. Empanaza^{b,c}, J.I. Pijoan^{b,d}, A. Royuela^{a,b}, A. Cano^a, N. Plana^{a,b}, I. Urreta^{b,c}, J. Zamora^{a,b}

^aHospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid; ^bCIBERESP; ^cHospital Donostia, San Sebastián; ^dHospital de Cruces, Bilbao.

Antecedentes/Objetivos: Una revisión realizada en 1991 en revistas de oncología encontró que la descripción del análisis de supervivencia es de baja calidad. El mismo grupo publicó en 2003 una serie de artículos que puede considerarse una primera aproximación a una guía sobre cómo deben realizarse y describirse estos análisis y sus resultados, que ha tenido un relativo impacto en término de citas recibidas: 163 según la WoK, consultada el 8/04/11. **Objetivos:** Describir cómo se comunica el análisis de supervivencia en la investigación clínica publicada en revistas de impacto de distintas especialidades. Valorar si hay diferencias entre especialidades clínicas y entre 2 períodos de tiempo, anterior y posterior respectivamente, a la serie antes citada. Elaborar una guía para la realización y descripción del análisis de supervivencia.

Métodos: Se revisaron todos los artículos originales publicados en el tercer trimestre de 1991 y 2007, en revistas de varias especialida-

des. Equipos de 2 revisores leyeron los títulos y resúmenes de todos los artículos para seleccionar los artículos de investigación primaria en humanos que usan análisis de supervivencia. Los artículos seleccionados fueron leídos por 2 evaluadores que rellenaron independientemente un formulario, resolviendo las discrepancias por acuerdo entre ellos, recurriendo a un tercer evaluador en caso necesario. El formulario de recogida de datos, junto con una guía para su cumplimentación que incluye definiciones operativas, se desarrolló por consenso y se evaluó en un estudio piloto. Se recogieron 45 ítems, agrupados en 3 bloques: identificación, descripción del análisis y calidad del análisis.

Resultados: De los 1.316 artículos revisados, 343 (26,1%) utilizaban análisis de supervivencia, observándose un aumento de la frecuencia entre ambos períodos: 17% en 1991 y 33,4% en 2007. Se observa también aumento en la frecuencia de utilización de los modelos de regresión de Cox, 49 (27,1%) en 1991 y 188 (78,7%) en 2007. Sin embargo, existe sólo una ligera mejoría en la calidad, destacando casi como única mejoría apreciable la frecuencia de presentación de la precisión de las estimaciones: en 1991, sólo el 33% de las curvas de supervivencia y el 22% de las estimaciones de efecto se presentan con indicación de su precisión, mientras que en 2007 estas proporciones son respectivamente 52 y 74%.

Conclusiones: La presentación del análisis de supervivencia sigue siendo pobre. Parece necesaria una mayor difusión de recomendaciones sobre cómo usarlo y describirlo. En este sentido, la guía que estamos desarrollando puede ser útil.

Financiación: FIS PI080887.

306. ANÁLISIS DE INTERACCIONES GEN-GEN EN UN ESTUDIO PRONÓSTICO PANGENÓMICO SOBRE CÁNCER DE VEJIGA

J. Herranz^a, S. Chanock^b, A. Picornell^a, N. Rothman^b, M. García-Closas^b, M.L. Calle^c, D. Silverman^b, M. Kogevinas^d, F.X. Real^a, N. Malats^a

^aCNIO, Madrid; ^bNational Cancer Institute, Bethesda, MD, USA; ^cUniversitat de Vic; ^dCREAL, Barcelona

Antecedentes/Objetivos: El estudio de interacciones gen-gen es una etapa fundamental en la identificación de variantes genéticas de susceptibilidad envueltas en la etiología y progresión de enfermedades complejas. El análisis exhaustivo de todas las interacciones gen-gen en estudios pangenómicos con datos de supervivencia no ha sido todavía abordado porque miles de millones de interacciones deben ser estudiadas con técnicas estadísticas diseñadas para tratar con tiempos de supervivencia. El alto coste computacional de este análisis lo hace impracticable. Proponemos una estrategia novedosa y viable para analizar todos los pares de interacciones de un estudio pangenómico con datos de supervivencia que incluye 1 millón de SNP.

Métodos: La estrategia consta de dos pasos y está basada en la adaptación de varias herramientas diseñadas para estudios de asociación. En una primera etapa, se hace un cribaje entre todas las interacciones analizándolas con regresión logística y se seleccionan aquellas con p-valor < 1E-4. Este análisis se realiza con BOOST. En la segunda etapa, las interacciones seleccionadas en la etapa de cribaje son analizadas con regresión de Cox, la técnica más extendida para analizar datos de supervivencia.

Resultados: Analizamos la predicción de recurrencia tumoral en 836 casos de cáncer de vejiga con tumores no invasivos procedentes del Estudio Español de Cáncer de Vejiga/EPICURO. Seleccionamos para el análisis 585.000 polimorfismos, después de haber aplicado filtros de control de calidad y de haber descartado polimorfismos en desequilibrio de ligamiento. Se analizaron los 171.000 millones de interacciones

gen-gen resultantes de combinar todos los polimorfismos incluidos en el análisis y se identificaron 23 interacciones con p-valores $< 1E-10$ y 235 interacciones con p-valores $< 1E-9$ para ser exploradas posteriormente con pruebas tiempo-dependientes. El análisis completo se realizó en 10 días.

Conclusiones: Hemos comprobado la viabilidad de llevar a cabo una estrategia analítica para analizar exhaustivamente todas las interacciones gen-gen presentes en un estudio pangenómico real con datos de supervivencia y hemos demostrado que esta estrategia puede identificar un gran número de interacciones gen-gen significativas en un tiempo de computación aceptable.

458. METAANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD DEL ANTÍGENO ESPECÍFICO DE LA PRÓSTATA

M.C. Olvera-Porcel^a, R. Olmedo-Requena^b, J.A. Roldán-Nofuentes^c, C. Amezcua-Prieto^b, A. Bueno-Cavanillas^{a,b}, J.D. Luna del Castillo^{a,c}

^aCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); ^bDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada;

^cDepartamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad de Granada

Antecedentes/Objetivos: Pese a que se conoce la baja utilidad del antígeno prostático específico (PSA) en el despistaje del cáncer de próstata, son pocos los estudios que avalan su escasa validez diagnóstica y, en especial, los metaanálisis al respecto. En la mayor parte de los estudios, la verificación del cáncer de próstata mediante el empleo de pruebas de confirmación diagnóstica está condicionada al hecho de que se obtengan determinaciones de PSA por encima del nivel umbral. Esta verificación parcial (VP) de la enfermedad es, sin duda, una potencial fuente de sesgo, pues lo deseable para conocer la verdadera validez del PSA como prueba diagnóstica sería una verificación completa (VC), comparando sus valores con las pruebas de confirmación de enfermedad tanto en pacientes con niveles elevados de éste como en aquellos con niveles normales. Los objetivos son: realizar un metaanálisis al objeto de estimar la sensibilidad del PSA en el diagnóstico de cáncer de próstata en el caso de estudios con VC de la enfermedad, estudios con VP con y sin corrección del sesgo correspondiente y, finalmente, estimar la sensibilidad del PSA para los estudios de VC conjuntamente con los estudios de VP corrigiendo por el sesgo.

Métodos: Revisión sistemática en la base de datos en línea de Medline. Se incluyeron artículos que contuviesen información sobre los niveles de PSA y el resultado de la primera biopsia prostática en los pacientes estudiados, excluyendo aquellos estudios en los que los pacientes seguían tratamientos que disminuyen los niveles de PSA. Se efectuó un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad entre estudios se midió con el estadístico Q de Cochran y la variabilidad conjunta de la sensibilidad con la I2 de Higgins.

Resultados: De los 3.326 artículos identificados, finalmente fueron seleccionados 35, 17 artículos con VC y 18 con VP. La estimación conjunta de la sensibilidad para los artículos con VC fue de 0,74, IC 95% (0,65-0,86), la I2 de Higgins fue del 99,2%. En los estudios con VP, corregido el sesgo, la estimación conjunta fue de 0,22, IC 95% (0,15-0,29), y una I2 de Higgins del 98,9%, sin corregir el sesgo, fue 0,80, IC 95% (0,75-0,85). La estimación conjunta de la sensibilidad para los 35 artículos, VC con VP, fue de 0,44, IC 95% (0,33-0,57).

Conclusiones: La corrección por el sesgo de verificación produce una disminución de la sensibilidad del PSA y, por tanto, lo sitúa como una prueba de moderada calidad para el diagnóstico del cáncer de próstata debiendo usarse, de momento, de forma conjunta con otras pruebas diagnósticas para incrementar su validez.

633. ADECUACIÓN DE MODELOS OLS, TOBIT Y CLAD PARA LA ESTIMACIÓN DE UTILIDADES (EQ-5D)

O. Cunillera, G. Vilagut, A. Medina, R. Tresserra, J. Alonso, P. Brugulat, M. Ferrer

IMIM-Hospital del Mar; Direcció General de Planificació i Avaluació del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya; CIBERESP.

Antecedentes/Objetivos: El cuestionario EQ-5D es el instrumento más utilizado para la obtención de utilidades. Para su modelización es habitual el uso de regresión OLS (Ordinal Least Squares), y, debido al importante efecto techo que suele presentar, modelos Tobit o modelos CLAD-CQR (Censored Least Absolute Deviations-Censored Quantile Regression). Nuestro objetivo es analizar la adecuación de los modelos OLS, Tobit y CLAD para la estimación de utilidades y la obtención de QALYs (Quality-Adjusted Life Years) en la estimación del impacto de distintos trastornos en la salud poblacional.

Métodos: Los datos provienen de las Encuestas de Salud de Cataluña (ESCA) de 1994, 2002 y 2006 que recogieron información transversal de muestras representativas de la población general ($n = 12.535, 7.105$ y 15.926). Mientras que la Regresión OLS asume distribución normal de la variable observada, el modelo Tobit asume una variable latente normal, con posibles valores > 1 , observados censurados. A partir de la variable latente del modelo Tobit podemos obtener estimaciones sobre la variable observada. Los modelos CLAD-CQR modelizan la mediana (u otro percentil) y la consideran censurada. Se valoró la calidad predictiva puntual de los modelos mediante indicadores de ajuste (Mean Square Error -MSE- y Mean Absolute Deviations -MAD-) obtenidos por validación cruzada. Se obtuvieron los QALYs para cada trastorno en cada edición de la ESCA para cada modelo.

Resultados: El modelo CLAD no se pudo ajustar al tener más del 50% de la muestra censurada, ajustándose el modelo CQR sobre el percentil 30. El modelo OLS presentó la mejor capacidad predictiva (MSE = 0,035, MAD = 0,112), mientras que los modelos Tobit (MSE = 0,109, MAD = 0,280) y CQR (MSE = 0,084, MAD = 0,246) presentaron un ajuste inaceptable. La estimación puntual sobre la variable observada del modelo Tobit fue aceptable (MSE = 0,068, MAD = 0,218). Para los trastornos musculoesqueléticos el número de QALYs perdidos por 100.000 individuos fue de 3.053-3.682 (OLS), 8.307-10.751 (Tobit sobre latente), 5.393-6.780 (Tobit) y 7.831-9.213 (CQR).

Conclusiones: Los modelos sobre variables latentes producen valores fuera de rango, no manteniendo las anclas de las utilidades (0 = muerte, 1 = salud perfecta), proporcionando estimaciones sobreestimadas y QALYs no interpretables como tales. El modelo OLS y el modelo Tobit permiten la correcta obtención de QALYs. El modelo Tobit sobre la variable observada dio una pobre estimación puntual, pese a facilitar buenos resultados poblacionales. Los modelos CLAD-CQR no deben ser utilizados para modelizar utilidades.

Financiación: Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya; AGAUR (2009 SGR 1095).

740. ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN INDIVIDUAL A CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA MEDIANTE LAND USE REGRESSION. PROYECTO INMA

M. Estarlich, F. Ballester, I. Aguilera, A. Fernández, A. Lertxundi, C. Freire, S. Llop, M.D. Martínez, A. Tardón, M. Fernández, J. Sunyer, C. Iñiguez

CIBERESP; CSISP; Universitat de València; CREAL; Universidad de Oviedo; Departamento de Medio Ambiente G Vasco; EHU-UPV; Universidad de Granada.

Antecedentes/Objetivos: La contaminación atmosférica tiene un efecto nocivo sobre la salud de la población general y en particular sobre la salud del feto y del niño. El objetivo del estudio es describir los niveles de contaminantes del aire y mostrar la metodología utilizada

para obtener estimaciones individuales a contaminación en 5 áreas españolas.

Métodos: La población de estudio es aproximadamente de 2.400 mujeres embarazadas y 203 niños de diferentes áreas de España: Asturias, Gipuzkoa, Sabadell, Valencia y Granada. Los niveles de contaminación por dióxido de nitrógeno (NO₂) se midieron mediante captadores pasivos siguiendo un diseño en red y en distintas campañas, en cada área de estudio. Para estimar los niveles en puntos no muestreados se utilizó Land Use Regression (LUR), que predice a partir de variables geográficas. Se utilizó validación cruzada para comparar la estimación obtenida por LUR con el valor del captador pasivo más cercano y el nivel del captador de la red de vigilancia más próximo. Los datos de las redes de vigilancia que miden en continuo permiten ajustar según las mediciones temporales pudiéndose obtener predicciones para diferentes ventanas de susceptibilidad (embarazo, primera infancia).

Resultados: Los niveles de NO₂ fueron más bajos en Asturias, Gipuzkoa y Granada y superiores en Sabadell y Valencia (P50: 21,2; 17,0; 20,6; 40,3, y 31,9, respectivamente). Por cohorte, se encontraron diferencias entre los diferentes tipos de zona, con un gradiente negativo de urbana a rural. Los modelos obtenidos tuvieron una bondad de ajuste (R²) entre 0,51 y 0,75. La validación cruzada mostró un error relativo para la estimación con LUR de 21,9%, mientras que el error relativo obtenido si se utilizaba como estimador el captador pasivo más próximo o el captador de la red más próximo fue muy superior en media (37,6 y 55,6%, respectivamente). Las correlaciones entre los niveles individuales en los diferentes periodos de exposición fueron altas.

Conclusiones: Los resultados ilustran las posibilidades ofrecidas por los Sistemas de Información Geográfica (SIG) en la identificación del patrón espacial de los niveles de contaminación. La técnica LUR ha mostrado menores errores que los métodos utilizados hasta ahora. La asignación de niveles individuales permitirá analizar el posible efecto de la exposición prenatal a contaminación atmosférica sobre los efectos en el desarrollo y la salud infantil.

Financiación: ISCIII (G03/176), FIS 09/02647, Conselleria de Sanitat (GV).