

# Estimación de parámetros

---

# Resumen

---

¿Qué queremos decir con estimar un parámetro?

¿Porqué es un proceso importante?

El concepto de intervalo de confianza

Estimación de probabilidades

- Estimar una probabilidad
- Estimar la diferencia de valor de una probabilidad en dos grupos
- Estimación del riesgo relativo

Estimación de medias

- Estimación de una media poblacional
- Estimar la diferencia de valor de una media en dos grupos

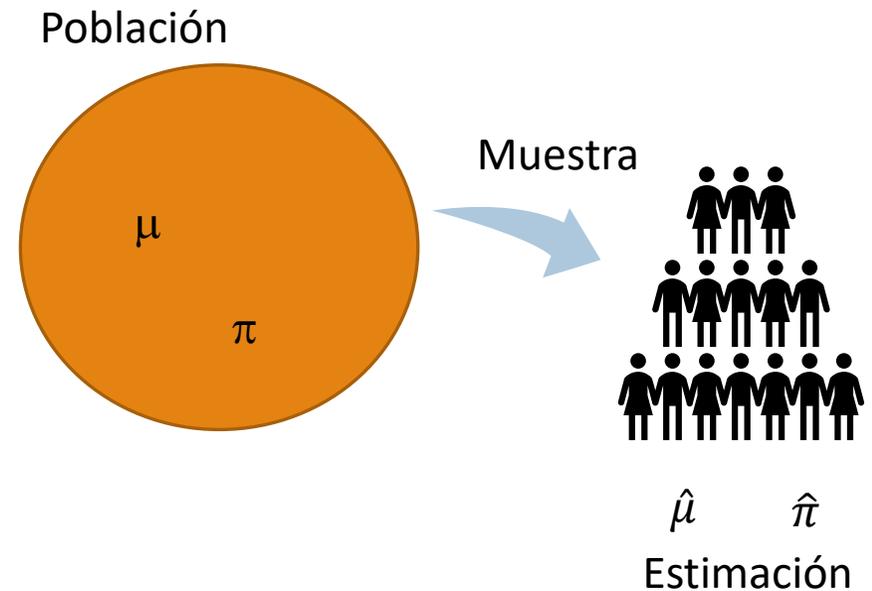
# Estimar un parámetro

---

Un parámetro, p.e. La media poblacional ( $\mu$ ), la probabilidad de un suceso ( $\pi$ ), etc., es una característica de la población. En general, su valor es desconocido y debemos estimarlo (aproximarlo) a partir del estudio de muestras.

En función de la muestra seleccionada, el resultado variará dentro de ciertos límites. Cuanta más información tenga la muestra, mejor será la estimación.

El método de estimación depende del parámetro que se quiera estimar.



# Estimar una probabilidad

---

El problema es estimar la probabilidad  $\pi$  de un suceso a partir de una muestra. En este caso, la muestra consistirá en un conjunto de  $n$  observaciones, y se recogerá cuantas veces aparece el suceso de interés. La estimación de la probabilidad será la **frecuencia relativa** de veces que se presenta el suceso en la muestra.

Por ejemplo, si en un estudio con 25 ratones se observa que 20 de ellos desarrollan diabetes con una dieta particular, la probabilidad de desarrollar diabetes en dicha circunstancia se estimaría como

$$P(D) = \pi \rightarrow \frac{20}{25} = 0.8$$



# Estimar una probabilidad

El problema de estimar un parámetro es que cada muestra nos da un resultado distinto aunque el parámetro subyacente es un valor fijo.

Aquí se presenta el resultado simulado de diversos experimentos con grupos distintos de ratones para verificar la variabilidad inherente de los resultados.

La cuestión es cómo utilizar los resultados de manera crítica, entendiendo que la frecuencia relativa ( $p_0$ ) no es el valor real del parámetro buscado.

	x	n	p0
<b>1</b>	14	20	0.70
<b>2</b>	14	20	0.70
<b>3</b>	15	20	0.75
<b>4</b>	13	20	0.65
<b>5</b>	17	20	0.85
<b>6</b>	17	20	0.85
<b>7</b>	11	20	0.55
<b>8</b>	13	20	0.65
<b>9</b>	9	20	0.45
<b>10</b>	15	20	0.75

# Intervalo de confianza

Para estimar un parámetro utilizaremos los intervalos de confianza (IC). Un intervalo de confianza  $(1-\alpha)$  es un procedimiento que proporciona un intervalo  $(a,b)$  a partir de los valores de la muestra, de manera que en un  $(1-\alpha)\%$  de las muestras que se obtengan, el intervalo calculado contendrá el valor real del parámetro.

El concepto de confianza se refiere al hecho de que confiamos en que el intervalo calculado para una muestra determinada sea uno que contenga el valor del parámetro.

Un intervalo de confianza incluye una incertidumbre acerca de la posición del parámetro. Esta incertidumbre se reduce para muestras grandes.

Si comparamos IC entre distintas muestras de la misma situación, los resultados mostrarán solapamiento y podremos entender que las discrepancias entre muestras son debidas a la variabilidad.

Resultado de los IC de la probabilidad de desarrollar diabetes en 10 muestras de ratones

					IC	
	x	n	p0	low	upper	
1	16	20	0.80	0.56	0.94	
2	13	20	0.65	0.41	0.85	
3	14	20	0.70	0.46	0.88	
4	14	20	0.70	0.46	0.88	
5	13	20	0.65	0.41	0.85	
6	12	20	0.60	0.36	0.81	
7	15	20	0.75	0.51	0.91	
8	13	20	0.65	0.41	0.85	
9	13	20	0.65	0.41	0.85	
10	13	20	0.65	0.41	0.85	

# Simulación

Para entender el concepto de IC en el caso de una probabilidad, utilizaremos simulaciones. Para ello, fijaremos un valor teórico de  $\pi$ , y obtendremos muestras aleatorias con las que aplicaremos el procedimiento de calcular el correspondiente IC. El resultado debe permitir descubrir el valor real (fijado por nosotros en este caso) de  $\pi$ .

## Comparing confidence intervals obtained from different samples

Here, we simulate 15 samples from a given situation defined by the indicated value of  $\pi$  and the size  $n$  of each sample. You can select the method for obtaining the confidence interval.

Value of the probability ( $\pi$ )

0.5

Size of each sample ( $n$ )

20

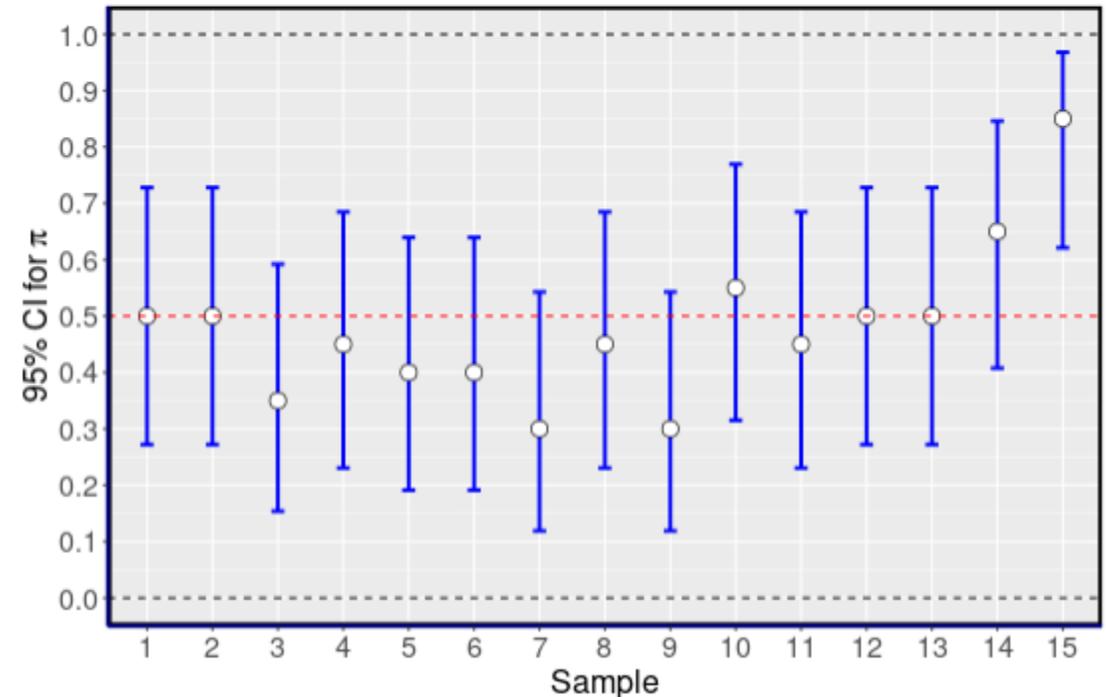
Method

- Exact
- Wilson
- Approximated

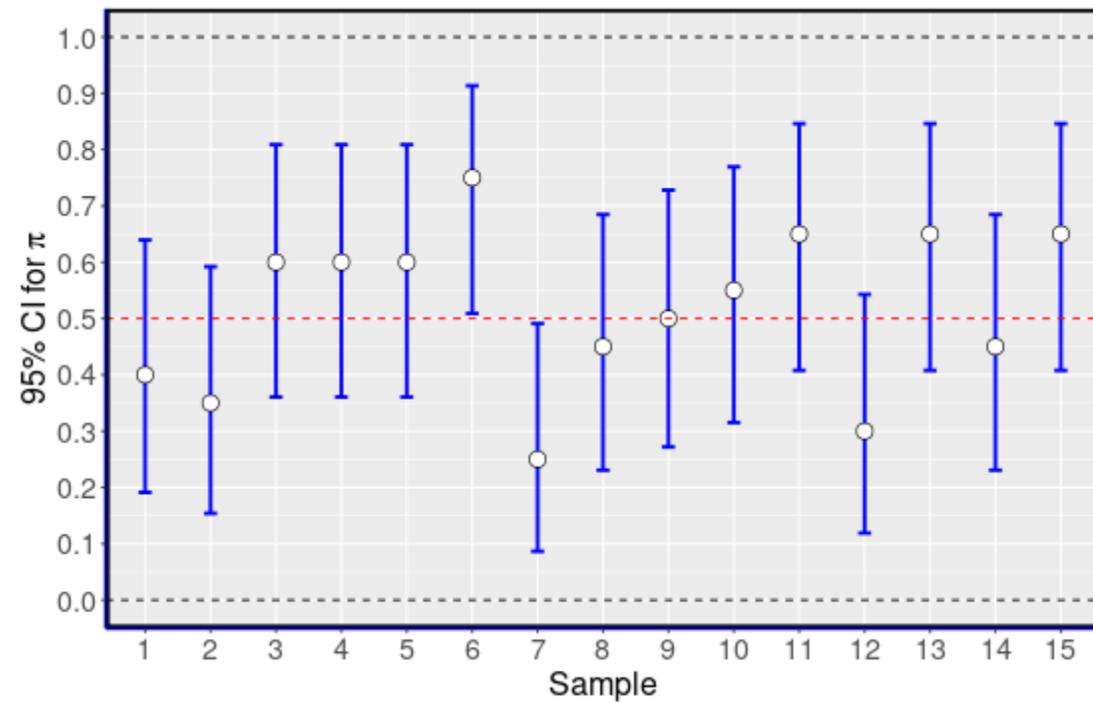
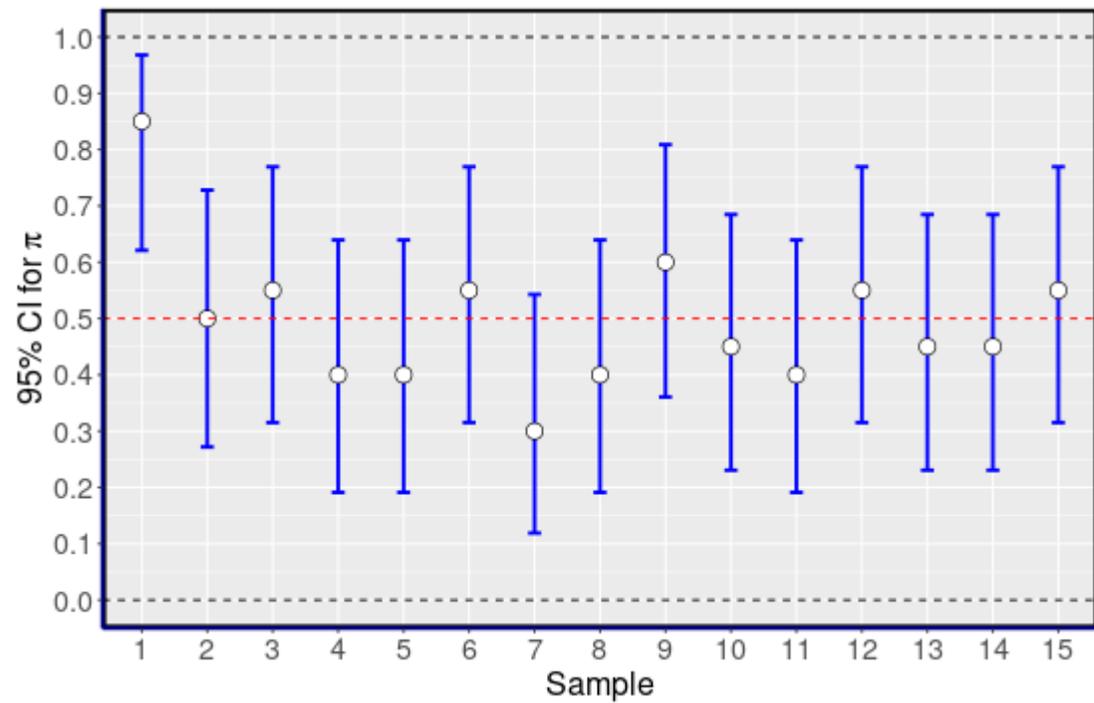
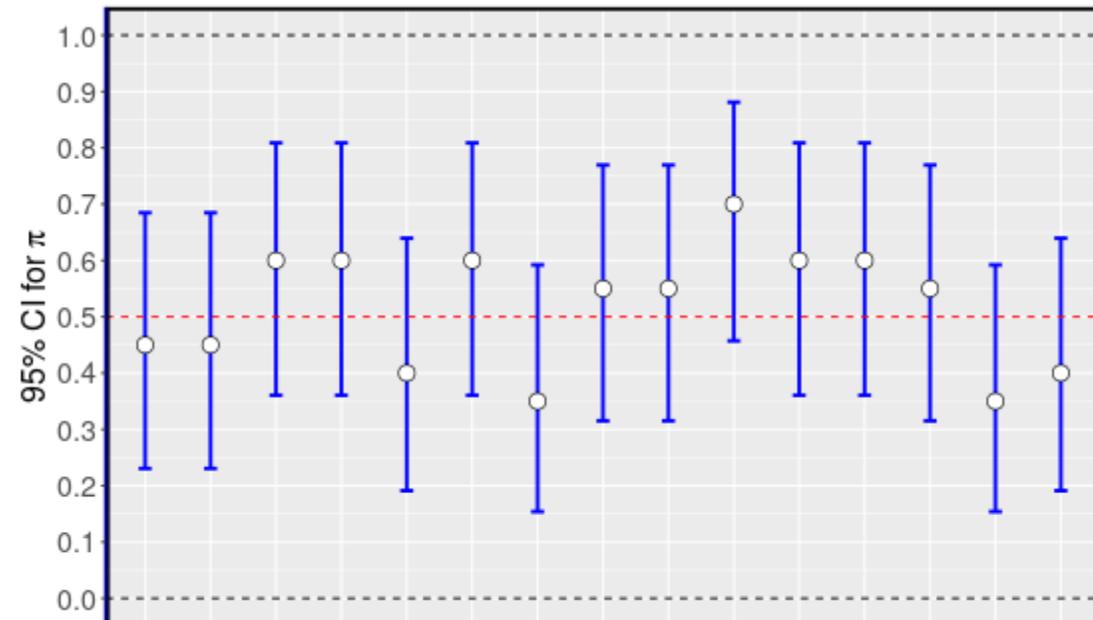
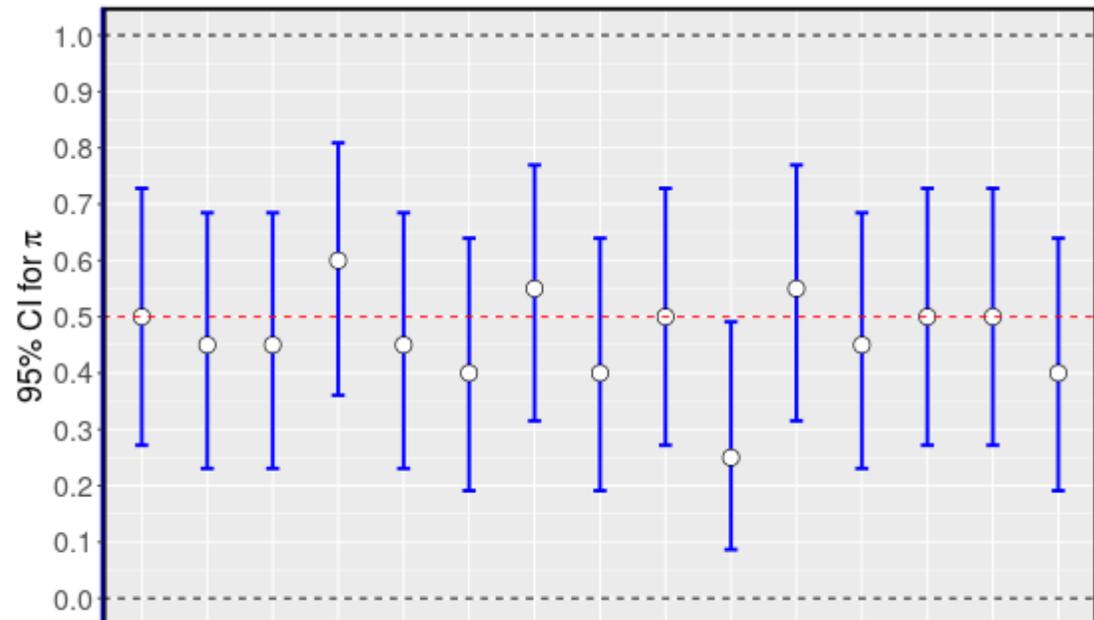
[Generate samples](#)

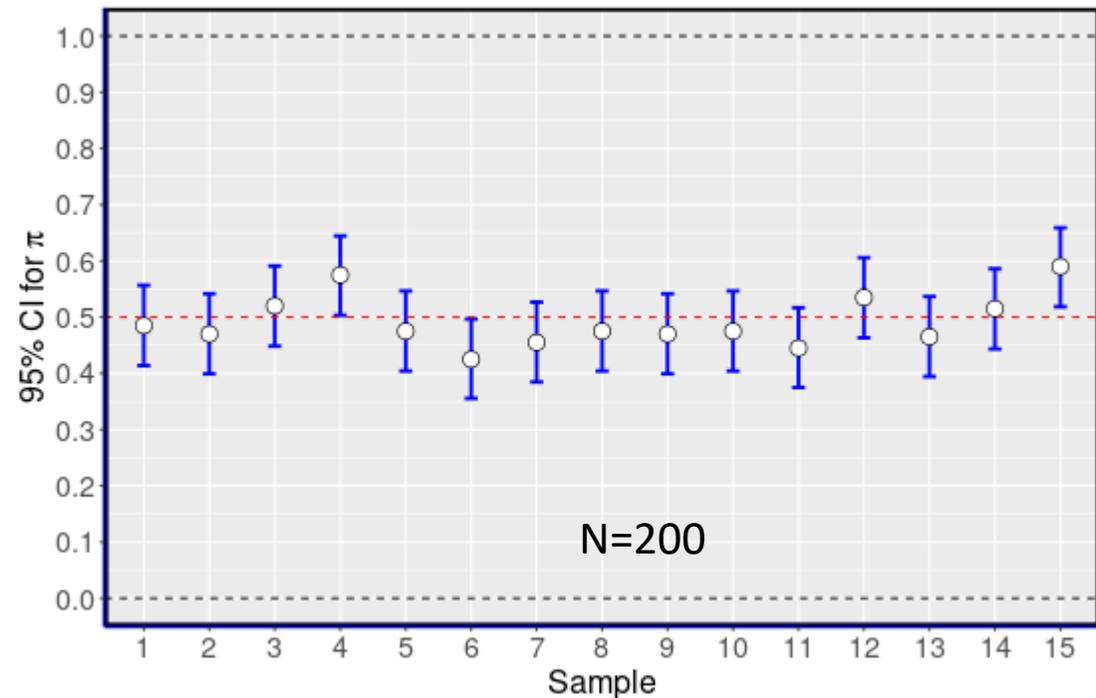
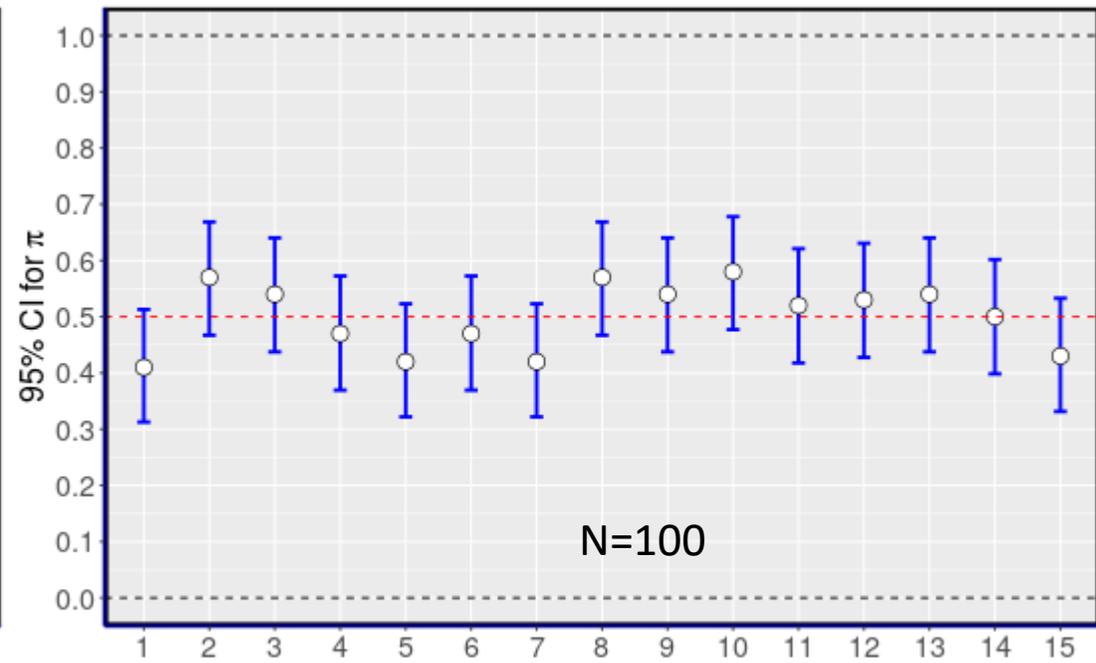
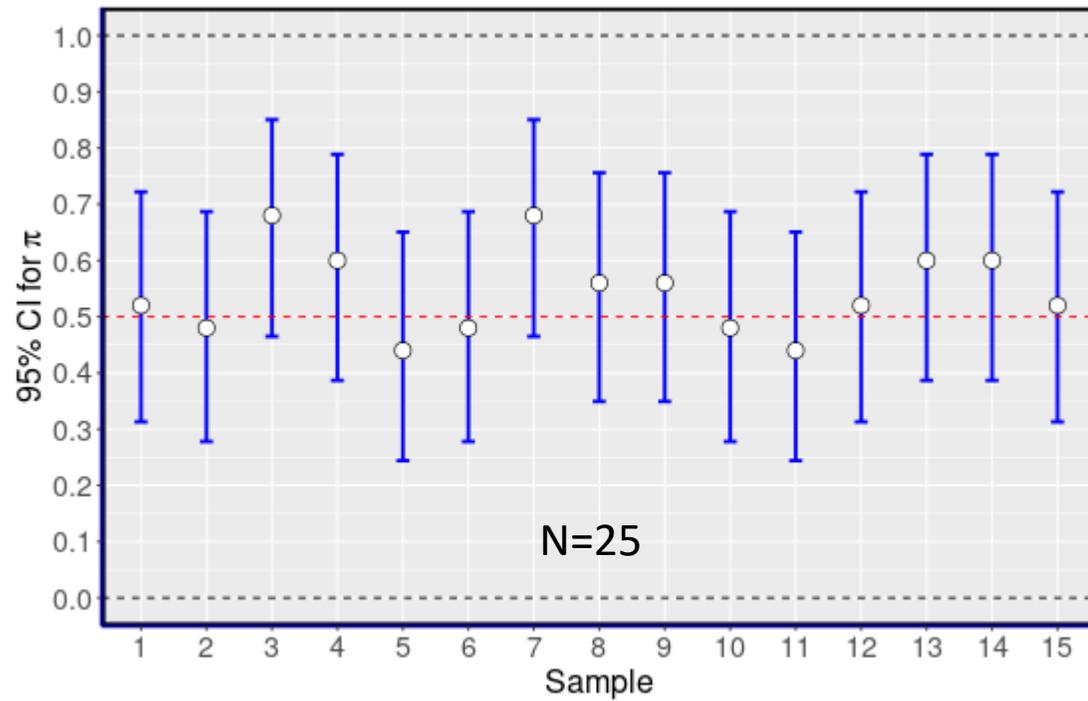
Confidence level ( $1 - \alpha$ )

0.95



Los IC son distintos para cada muestra, pero la mayoría incluyen el valor real. En algún caso, el IC no incluye dicho valor. La amplitud de los intervalos nos indica que la información de las muestras no es suficiente para una buena estimación.





La precisión de las estimaciones aumenta con el tamaño muestral.

Independientemente del tamaño muestral, los IC contendrán el valor real del parámetro en un 95% de los casos.

# ¿Cómo obtener un IC para la probabilidad?

---

Necesitamos cargar la librería epitools.

La función `binom.exact(x,n)` proporciona el IC en función de los resultados de  $n$  observaciones y  $x$  apariciones del suceso.

```
library(epitools)
binom.exact(20,25)
```

```
  x  n proportion      lower      upper conf.level
1 20 25          0.8 0.5929626 0.9316885          0.95
```

```
round(c(binom.exact(20,25)$lower,
        binom.exact(20,25)$upper),2)
.
0.59 0.93
```

# Fórmulas: método de Wilson

---

## Wilson's method

This method computes the confidence interval  $(a, b)$  as:

$$a = \frac{p_0 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n} + z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n} + \frac{z_{\alpha/2}^2}{4n^2}}}{1 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{n}}$$
$$b = \frac{p_0 + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2n} + z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n} + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{4n^2}}}{1 + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{n}}$$

# Fórmulas: método aproximado (muestras grandes)

Approximated method (large samples)

This method computes the confidence interval  $(a, b)$  as:

$$p_0 \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$$

$$p_0 = \frac{19}{26} = 0.73$$

$$n = 26$$

$$z_{1-\alpha/2} = z_{0.975} = 1.96$$

$$0.63 \pm 1.96 \sqrt{\frac{0.73 \times (1 - 0.73)}{26}} \rightarrow 0.73 \pm 0.171 \rightarrow (0.56, 0.90)$$

```
> binom.approx(19, 26)
```

x	n	proportion	lower	upper	conf.level
19	26	0.7307692	0.5602734	0.9012651	0.95

# Comparación de métodos

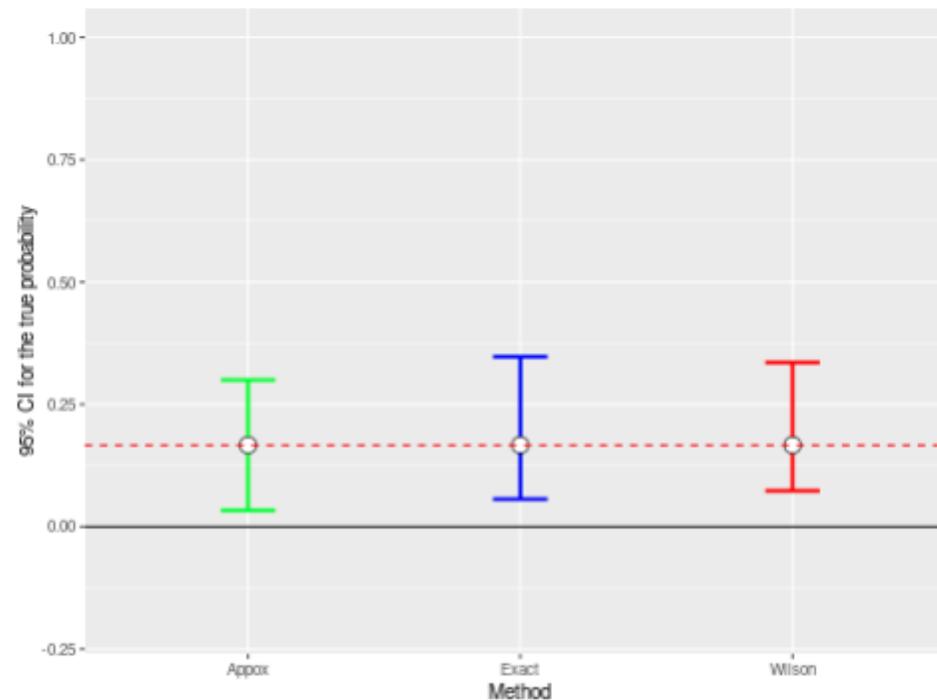
Number of Observations

Number of Events

Confidence level ( $1 - \alpha$ )

Observed
0.167

Method	Lower	Upper
Exact	0.056	0.347
Wilson	0.073	0.336
Appox	0.033	0.300



## Comparison of methods

Both the Exact and Willson methods produce estimations that respect the limits of the possible values of  $\pi$ , i.e  $[0, 1]$ . The Approximated method is useful for large samples and for values of the probability that are not close to the extremes. When the observed number of events is low or high, that is clos to 0 or to  $n$ , then this method can give limits bellow 0 or avobe 1.

You can specify the sample size and the number of observed events an obtain the corresponding confidence interval using the three methods. You can compare them in the figure.

# Comparación de métodos

Number of Observations

Number of Events

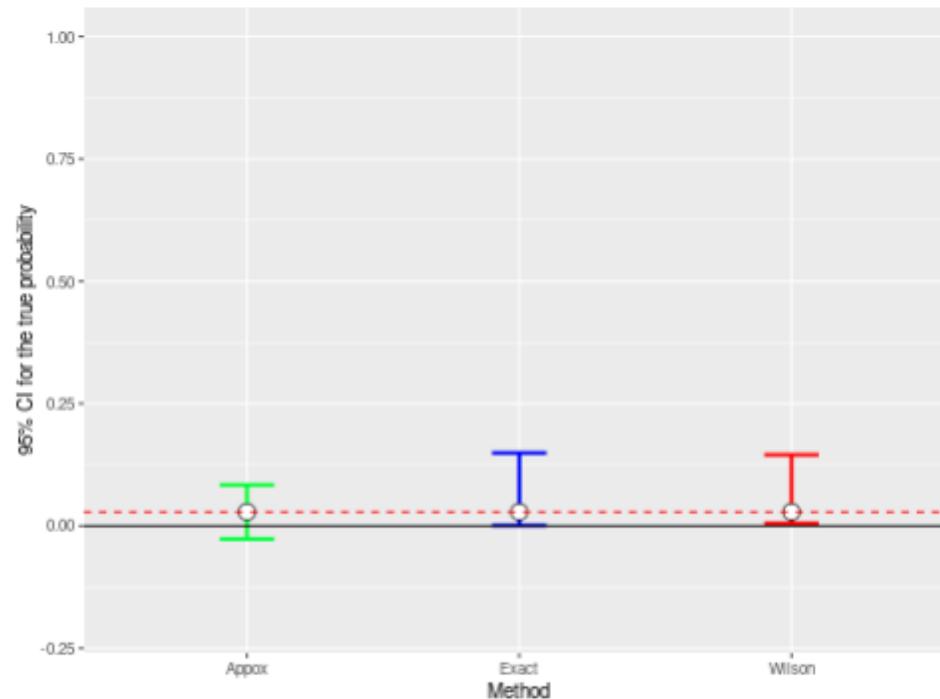
Confidence level ( $1 - \alpha$ )

Observed  
0.029

Method	Lower	Upper
Exact	0.001	0.149
Wilson	0.005	0.145
Appox	-0.027	0.084

En muestras pequeñas, especialmente si la frecuencia relativa es baja o cercana a uno, debemos utilizar el método exacto.

El método aproximado puede dar estimaciones erróneas (p.e. valores negativos).



## Comparison of methods

Both the Exact and Willson methods produce estimations that respect the limits of the possible values of  $\pi$ , i.e  $[0, 1]$ . The Approximated method is useful for large samples and for values of the probability that are not close to the extremes. When the observed number of events is low or high, that is clos to 0 or to  $n$ , then this method can give limits bellow 0 or above 1.

You can specify the sample size and the number of observed events an obtain the corresponding confidence interval using the three methods. You can compare them in the figure.

# Comparación de métodos

Number of Observations

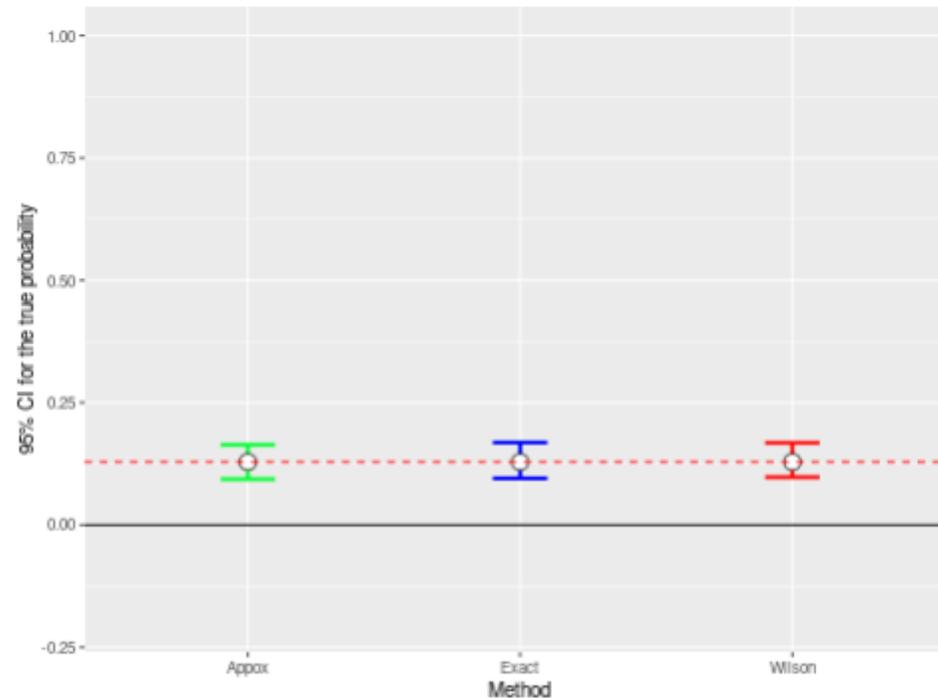
Number of Events

Confidence level ( $1 - \alpha$ )

Observed  
0.129

Method	Lower	Upper
Exact	0.095	0.168
Wilson	0.097	0.168
Appox	0.094	0.164

En muestras grandes, los tres métodos dan resultados similares.



## Comparison of methods

Both the Exact and Willson methods produce estimations that respect the limits of the possible values of  $\pi$ , i.e  $[0, 1]$ . The Approximated method is useful for large samples and for values of the probability that are not close to the extremes. When the observed number of events is low or high, that is clos to 0 or to  $n$ , then this method can give limits bellow 0 or avobe 1.

You can specify the sample size and the number of observed events an obtain the corresponding confidence interval using the three methods. You can compare them in the figure.

# Tamaño muestral para obtener una precisión deseada

---

The approximated method computes the confidence interval  $(a, b)$  as:

$$p_0 \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$$

The precision of the interval is:

$$\delta = z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$$

Then, if we consider a given tentative value of  $p_0 \rightarrow \pi$ , the required sample size for attaining a given value of  $\delta$  is:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 p_0(1-p_0)}{\delta^2}$$

A value of  $p_0$  can be stated from a pilot study or by educated guesses. The resulting sample size is the one that will provide the indicated precision if the observed  $p_0$  has the value considered in computing the sample size. In practice, the sample will have a different value of  $p_0$ . If there is no information on the possible value of  $\pi$ , we can use a value of  $p_0 = 0.5$ . If the confidence is 0.95, then  $z_{(1-\alpha/2)} = 1.96$ . Thus, the sample size in the most uninformative situation would be:

$$n = \frac{1.96^2 0.5(1-0.5)}{\delta^2}$$

# Tamaño muestral para obtener una precisión deseada

---

En un estudio piloto, se ha estimado que la sensibilidad de una prueba diagnóstica es del 0.76. El estudio se ha realizado con 23 pacientes diagnosticados. ¿Cuántos individuos deberíamos utilizar para estimar la sensibilidad con una precisión de  $\pm 0.03$ ?

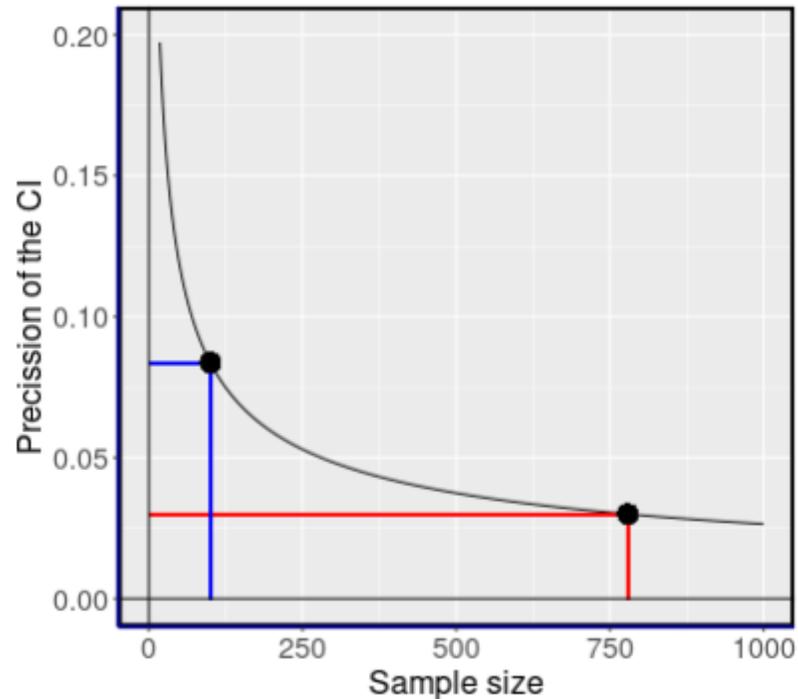
$$p_o = 0.76$$

$$\delta = 0.03$$

$$n = 1.96^2 \frac{0.76 \times 0.24}{0.03^2} = 778$$

# Tamaño muestral para obtener una precisión deseada

---



La precisión depende del tamaño de la muestra. Es el caso anterior necesitamos 778 individuos para llegar a una precisión de 0.03 (línea roja).

Si utilizamos menos individuos, p.e. 100 (línea azul) la precisión será mucho menor

# Utilidad

---

En cada uno de los casos siguientes, podemos utilizar los métodos anteriores para obtener una estimación adecuada

- Determinar la sensibilidad y especificidad de un método con datos de resultados positivos y negativos de muestras de sanos y enfermos.
- Estimar el porcentaje de personas que padecen una enfermedad en la población.
- ¿Qué porcentaje de individuos están de acuerdo con una cierta opinión?
- ¿Qué porcentaje de mejoras pueden asociarse a un tratamiento?
- etc...



# Estimar la diferencia del valor de una probabilidad entre dos grupos

---

Un objetivo común es el de determinar si el porcentaje de mejoras es superior en un determinado tratamiento frente a una referencia (grupo control o grupo tratado con un fármaco de referencia que se quiere comparar con uno nuevo).

A partir de los porcentajes observados de aparición de un suceso en muestras de dos poblaciones, se trata de estimar la diferencia de las probabilidades del suceso en las poblaciones origen de las muestras.

## Ejemplos

- Porcentaje de mejoras observado en dos grupos en un ensayo clínico. La diferencia de probabilidades estimaría el efecto del tratamiento (diferencia de la probabilidad de mejora entre el grupo control y el de tratamiento).
- Diferencia en el porcentaje de personas con afectación cutánea en grupos de distinta exposición a agentes abrasivos.

# Estimar la diferencia del valor de una probabilidad entre dos grupos

---

Disponemos de dos muestras (cada una correspondiente a una población distinta) de tamaños  $n_1$  y  $n_2$ .

El suceso se presenta en una proporción  $p_1$  en la primera muestra y  $p_2$  en la segunda.

La diferencia de las probabilidades del suceso en cada población se estima mediante el intervalo de confianza  $(1-\alpha)$ :

$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow (p_1 - p_2) \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}}$$

# Estimar la diferencia del valor de una probabilidad entre dos grupos

---

El porcentaje de mejoras en un grupo de tratamiento es del 72% (n=45), mientras que en el grupo control es del 65% (n=50). Estimar el efecto del tratamiento.

$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow (p_1 - p_2) \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}}$$

$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow (0.72 - 0.65) \pm 1.96 \sqrt{\frac{0.72(1-0.72)}{45} + \frac{0.65(1-0.65)}{50}}$$

$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow 0.07 \pm 0.19 \rightarrow (-0.12, 0.26)$$

**Interpretación:** Con una confianza del 95%, el intervalo (-0.12, 0.26) es uno de los que contiene el verdadero valor de la diferencia de probabilidades.

# Estimar la diferencia del valor de una probabilidad entre dos grupos

---

El porcentaje de mejoras en un grupo de tratamiento es del 72% (n=45), mientras que en el grupo control es del 65% (n=50). Estimar el efecto del tratamiento.

$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow (0.72 - 0.65) \pm 1.96 \sqrt{\frac{0.72(1-0.72)}{45} + \frac{0.65(1-0.65)}{50}}$$

$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow 0.07 \pm 0.19 \rightarrow (-0.12, 0.26)$$

**Interpretación:** Con una confianza del 95%, el intervalo (-0.12, 0.26) es uno de los que contiene el verdadero valor de la diferencia de probabilidades.

**No tenemos evidencia suficiente para descartar que dicho valor sea 0.**

Por lo tanto, **no podemos concluir que el tratamiento aumente de manera significativa la proporción de mejoras.**

# Estimar la diferencia del valor de una probabilidad entre dos grupos

---

En una muestra de 127 hombres, encontramos 32 portadores de una mutación benigna en una proteína. En una muestra de 130 mujeres, encontramos 45 portadoras. ¿Podemos concluir que esta mutación es más frecuente en las mujeres?

$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow (45/130 - 32/127) \pm 1.96 \sqrt{\frac{45/130 \times (1 - 45/130)}{130} + \frac{32/127 \times (1 - 32/127)}{127}}$$
$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow 0.094 \pm 0.11 \rightarrow (-0.02, 0.21)$$

**Interpretación:** Como el IC calculado contiene el valor 0, no podemos descartar que la mutación sea igualmente frecuente en hombres y mujeres. Sin embargo, la amplitud del intervalo aconsejaría aumentar el tamaño muestral.

# Cálculo en R

---

En una muestra de 127 hombres, encontramos 32 portadores de una mutación benigna en una proteína. En una muestra de 130 mujeres, encontramos 45 portadoras. ¿Podemos concluir que esta mutación es más frecuente en las mujeres?

```
> res <- prop.test(c(45,32),c(130,127),correct=F)
> res
```

```
2-sample test for equality of proportions without continuity correction
```

```
data: c(45, 32) out of c(130, 127)
X-squared = 2.7157, df = 1, p-value = 0.09936
alternative hypothesis: two.sided
95 percent confidence interval:
 -0.01712108  0.20549176
sample estimates:
  prop 1    prop 2 
0.3461538 0.2519685
```

```
> round(res$conf.int,2)
[1] -0.02  0.21
attr(,"conf.level")
[1] 0.95
```

# Ejemplo de simulación

Supongamos que la proporción real de mejoras en el grupo de tratamiento es del 77%, mientras que en los controles es de 67%. Es decir, el efecto del tratamiento es de 0.10. ¿Qué resultados observaríamos en distintas muestras de tamaño 50?

El tamaño muestral no permite estimar con precisión la diferencia real (que en este caso sería 0.10). Podéis verificar que en muchos resultados, el IC incluye el cero, por lo que no podríamos concluir diferencias entre los dos grupos.

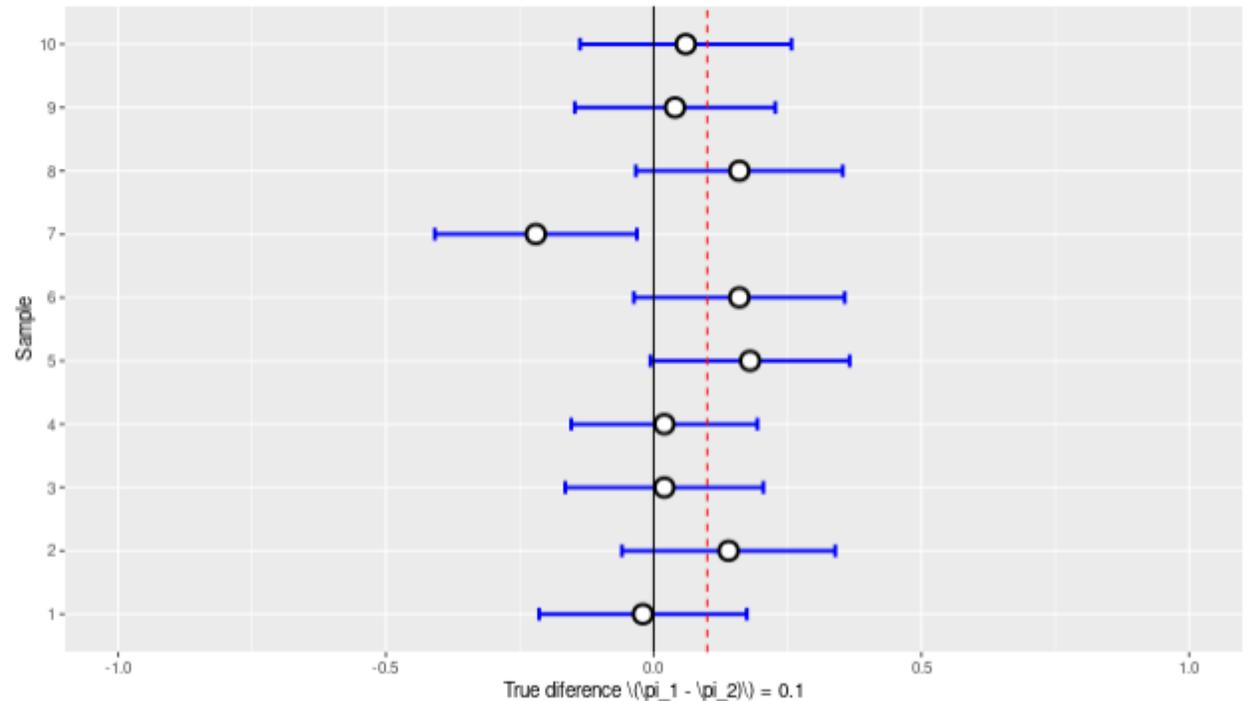
Sample size in group 1

Value of  $\pi_1$

Sample size in group 2

Value of  $\pi_2$

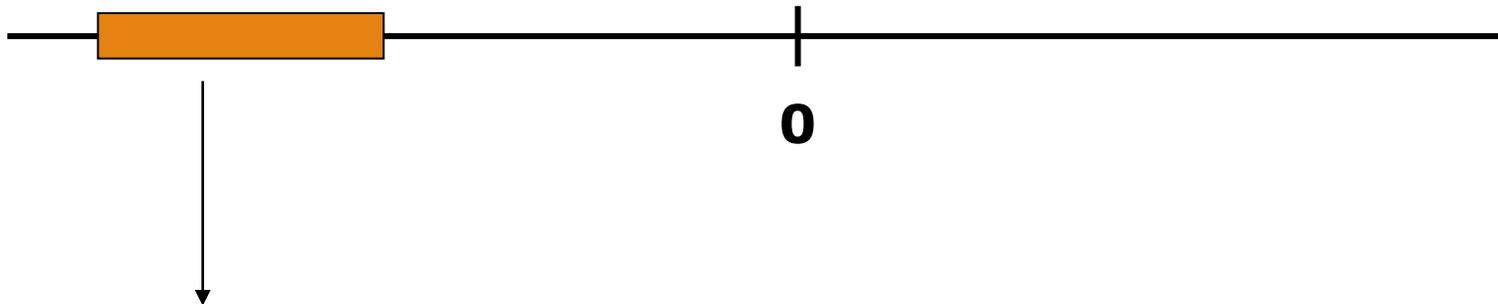
$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow (p_1 - p_2) \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}}$$



# Interpretación de los intervalos de confianza de la diferencia la probabilidad en dos grupos

---

 Intervalo de confianza (95%) obtenido para la diferencia de probabilidades  $\pi_1 - \pi_2$

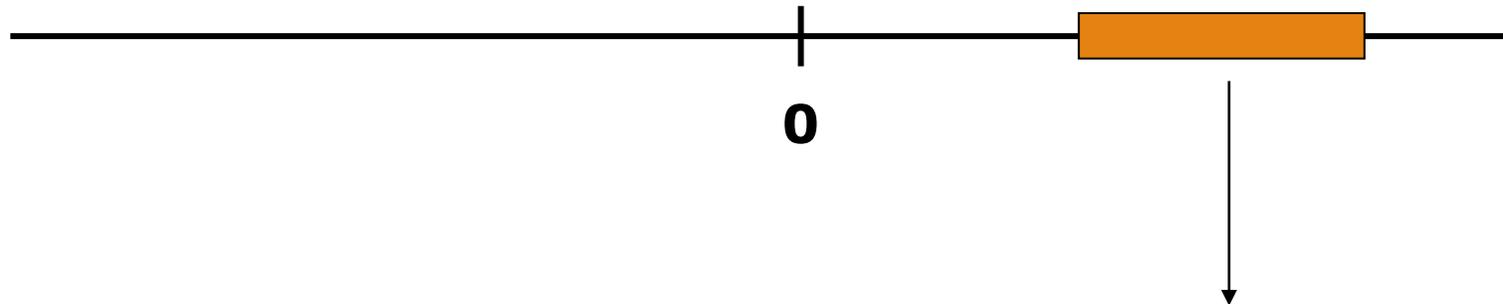


Con una confianza del 95% podemos indicar que este intervalo es uno de los que contiene el verdadero valor de la diferencia. Podemos descartar la igualdad. Podemos concluir que  $\pi_1 < \pi_2$

# Interpretación de los intervalos de confianza de la diferencia la probabilidad en dos grupos

---

 Intervalo de confianza (95%) obtenido para la diferencia de probabilidades  $\pi_1 - \pi_2$

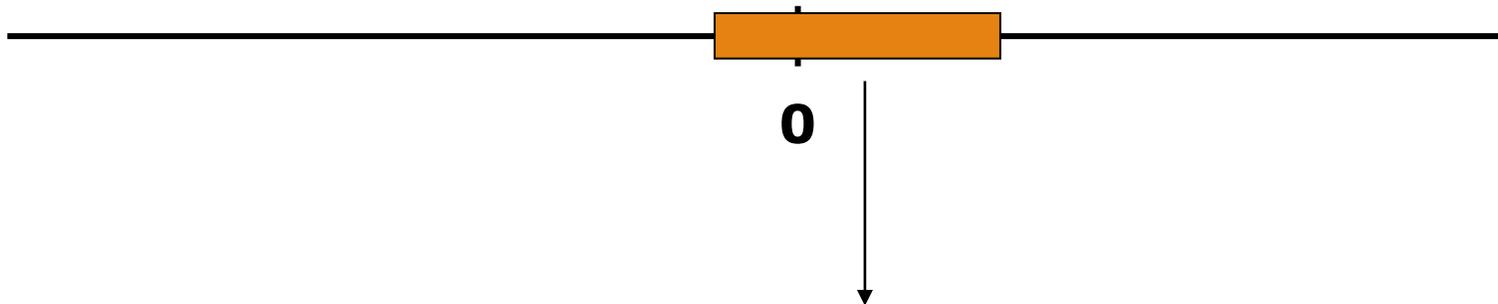


Con una confianza del 95% podemos indicar que este intervalo es uno de los que contiene el verdadero valor de la diferencia. Podemos descartar la igualdad. Podemos concluir que  $\pi_1 > \pi_2$

# Interpretación de los intervalos de confianza de la diferencia la probabilidad en dos grupos

---

 Intervalo de confianza (95%) obtenido para la diferencia de probabilidades  $\pi_1 - \pi_2$

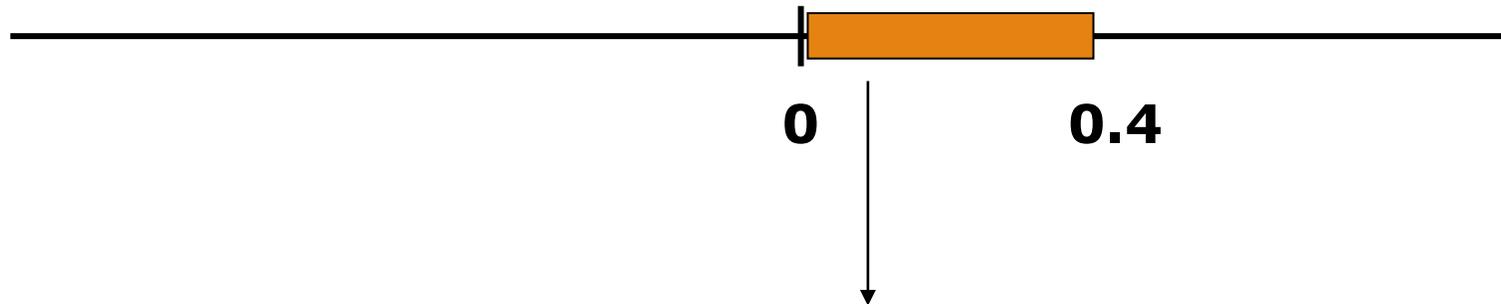


Con una confianza del 95% podemos indicar que este intervalo es uno de los que contiene el verdadero valor de la diferencia. No podemos descartar la igualdad.

# Interpretación de los intervalos de confianza de la diferencia la probabilidad en dos grupos

---

 Intervalo de confianza (95%) obtenido para la diferencia de probabilidades  $\pi_1 - \pi_2$

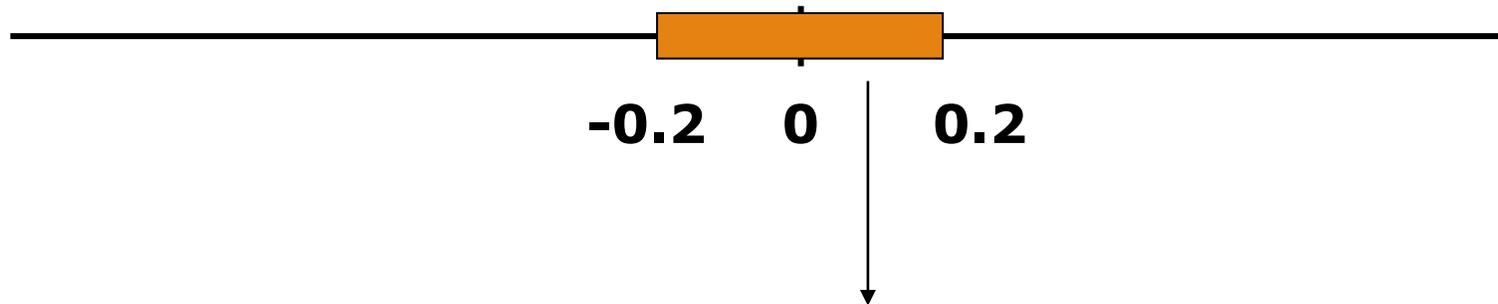


Con una confianza del 95% podemos descartar el valor 0. Sin embargo, la amplitud del intervalo no permite una conclusión clara. Podría ser que la diferencia fuera muy cercana a 0.

# Interpretación de los intervalos de confianza de la diferencia la probabilidad en dos grupos

---

 Intervalo de confianza (95%) obtenido para la diferencia de probabilidades  $\pi_1 - \pi_2$

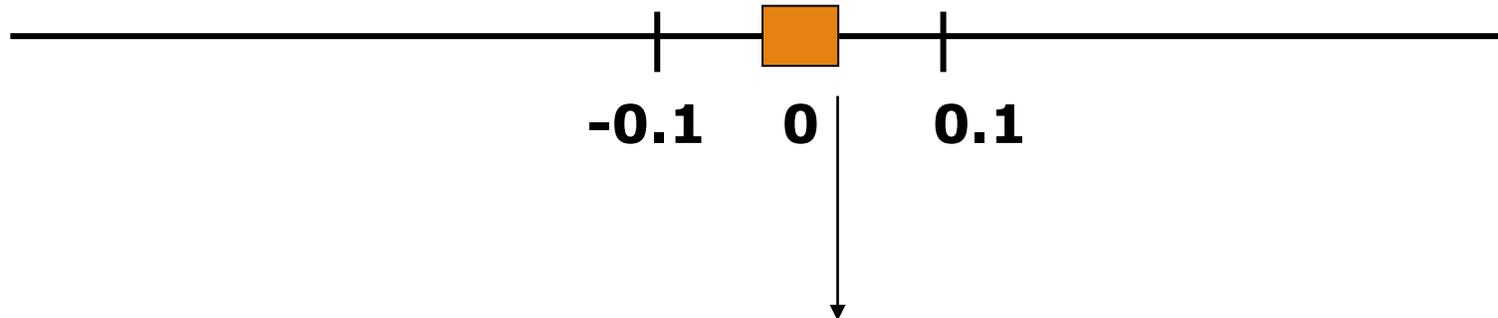


Con una confianza del 95% no podemos descartar el valor 0. Sin embargo, la amplitud del intervalo no permite una conclusión clara. Aunque el 0 está en el IC, el valor de la diferencia podría ser -0.1, 0.05, 0.15.....

# Interpretación de los intervalos de confianza de la diferencia la probabilidad en dos grupos

---

 Intervalo de confianza (95%) obtenido para la diferencia de probabilidades  $\pi_1 - \pi_2$

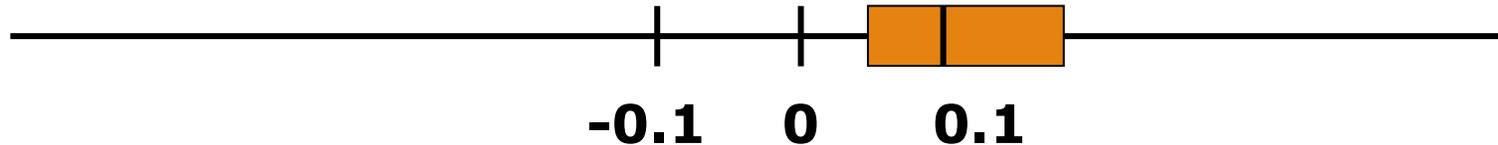


Con una confianza del 95% no podemos descartar el valor 0. En este caso, aunque el IC incluye otros valores todos son muy próximos a 0. Por lo tanto, la diferencia de probabilidades no es muy distinta de 0

# Interpretación de los intervalos de confianza de la diferencia la probabilidad en dos grupos

---

 Intervalo de confianza (95%) obtenido para la diferencia de probabilidades  $\pi_1 - \pi_2$

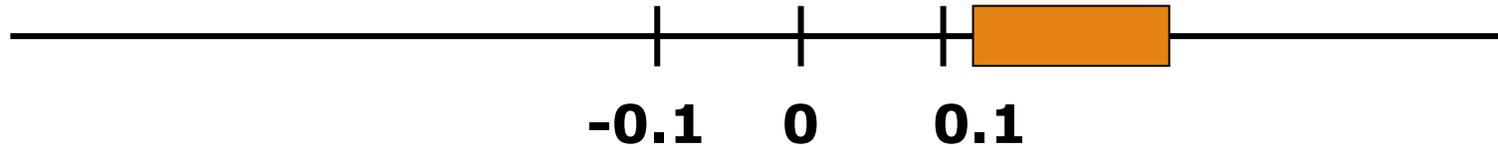


Con una confianza del 95% podemos descartar el valor 0. Sin embargo, no podemos concluir que la diferencia sea mayor de 0.1, ya que el IC incluye valores menores a 0.1

# Interpretación de los intervalos de confianza de la diferencia la probabilidad en dos grupos

---

 Intervalo de confianza (95%) obtenido para la diferencia de probabilidades  $\pi_1 - \pi_2$



Con una confianza del 95% podemos descartar el valor 0. Podemos concluir que la diferencia es mayor de 0.1, ya que el IC se sitúa por encima de 0.1

# Tamaño muestral para estimar la diferencia de valor de una probabilidad en dos grupos

¿Qué tamaño muestral debemos considerar para conseguir una precisión determinada en el IC de la diferencia de probabilidades?

$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow (p_1 - p_2) \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}}$$
$$\pi_1 - \pi_2 \rightarrow (p_1 - p_2) \pm \Delta$$

$$\Delta = z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}} = z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{r \times n_1}}$$
$$\Delta^2 = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{r \times n_1} = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{r \times p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{r \times n_1}$$
$$n_1 = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{r \times p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{r \times \Delta^2} \Rightarrow n_2 = r \times n_1$$

# Tamaño muestral para estimar la diferencia de valor de una probabilidad en dos grupos

---

¿Qué tamaño muestral deberíamos emplear para estimar la diferencia de dos probabilidades con una precisión de 0.03 y una confianza del 95%?. En un estudio previo,  $p_1=0.35$  y  $p_2=0.30$ . Queremos utilizar muestras del mismo tamaño ( $r=1$ ).

$$n_1 = 1.96^2 \frac{1 \times 0.35(1 - 0.35) + 0.30(1 - 0.30)}{1 \times 0.03^2} = 1876.44 \rightarrow 1876$$
$$n_2 = 1 \times 1876 = 1876$$

Por lo tanto, debemos obtener dos muestras de 1876 individuos cada una para llegar a la precisión deseada en el IC de la diferencia de dos probabilidades.

# Tamaño muestral para estimar la diferencia de valor de una probabilidad en dos grupos

---

¿Qué tamaño muestral deberíamos emplear para estimar la diferencias en las probabilidades de mejora en un nuevo tratamiento respecto de un grupo control con una precisión de 0.03 y una confianza del 95%?. En un estudio previo,  $p_T=0.75$  y  $p_C=0.67$ . Queremos utilizar el doble de controles ya que el tratamiento es caro. Si el tratamiento es el grupo 1, entonces  $n_2/n_1=r=2$

$$n_1 = 1.96^2 \frac{2 \times 0.75 \times (1 - 0.75) + 0.67 \times (1 - 0.67)}{2 \times 0.03^2} = 1272.21 \rightarrow 1273$$
$$n_2 = 2 \times 1273 = 2546$$

Por lo tanto, debemos utilizar un grupo control de 1273 individuos y un grupo de tratamiento con 2546 individuos.

# Conclusiones

---

El intervalo de confianza de la diferencia de dos probabilidades permite evaluar los resultados porcentuales observados en dos grupos.

El procedimiento ***prop.test*** permite obtener dicho intervalo.

La precisión de la estimación depende del tamaño muestral. Con tamaños reducidos, los resultados son poco concluyentes.

En el diseño del estudio debemos calcular el tamaño muestral necesario para obtener resultados útiles (precisión). En casos contrario, los resultados pueden ser poco concluyentes al usar tamaños muestrales inadecuados.



# Estimación del riesgo relativo

---

## Definition of relative risk (RR)

---

Let's call  $D$  a disease, and  $R$  a risk factor. Consider that the probability of presenting the disease in those people having the risk factor (for example smokers, high BMI, etc.) is  $P(D|R)$ . For people that are not at risk, this probability is  $P(D|\bar{R})$ . The relative risk (RR) is defined as:

$$RR = \frac{P(D|R)}{P(D|\bar{R})}$$

If  $RR > 1$  then the considered factor increments the probability of having the disease. If  $RR = 1$ , then the probability is not changed by this factor. If  $RR < 1$ , then the factor reduces the probability of the disease.

In practice, suppose you have a group of  $n_1$  exposed people, and  $x_1$  of them present the disease. In a group of  $n_2$  non-exposed people, we observe  $x_2$  with the disease. Then the RR is computed as:

$$RR = \frac{x_1/n_1}{x_2/n_2}$$

# Estimación del riesgo relativo

---

## Computing a CI for RR

---

In order to obtain a CI  $(1 - \alpha)\%$ , we first calculate:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{x_1} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{x_2} - \frac{1}{n_2}}$$

Then we compute:

$$(a, b) \rightarrow \log(RR) \pm z_{1-\alpha/2} \times \sigma$$

Finally, the desired CI for the RR will be:

$$(e^a, e^b)$$

## Example

---

Suppose that we have 35 exposed and 45 non-exposed. The cases are 25 and 22 in each group. Then:

$$p_1 = 25/35$$

$$p_2 = 22/45$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{25} - \frac{1}{35} + \frac{1}{22} - \frac{1}{45}} = 0.186$$

$$(a, b) \rightarrow \log((25/35)/(22/45)) \pm 1.96 \times 0.186 \rightarrow (0.01, 0.74)$$

$$95\%CI \rightarrow (e^{0.01}, e^{0.74}) \rightarrow (1.01, 2.10)$$

# Estimación del riesgo relativo: library epitools

	Sanos	Enfermos	Total
No expuestos	23	22	45
Expuestos	10	25	35

## Example

Suppose that we have 35 exposed and 45 non-exposed. The cases are 25 and 22 in each group. Then:

$$p_1 = 25/25$$

$$p_2 = 22/45$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{25} - \frac{1}{35} + \frac{1}{22} - \frac{1}{45}} = 0.186$$

$$(a, b) \rightarrow \log((25/35)/(22/45)) \pm 1.96 \times 0.186 \rightarrow (0.01, 0.74)$$

$$95\%CI \rightarrow (e^{0.01}, e^{0.74}) \rightarrow (1.01, 2.10)$$

```
riskratio(matrix(c(23,22,10,25),ncol = 2,byrow = T))
```

```
$data
```

```
Outcome
Predictor Disease1 Disease2 Total
Exposed1    23      22     45
Exposed2    10      25     35
Total       33      47     80
```

```
$measure
```

```
risk ratio with 95% C.I.
Predictor estimate lower upper
Exposed1 1.000000 NA NA
Exposed2 1.461039 1.014355 2.104426
```

# Estimación del riesgo relativo: library epitools

---

	Sanos	Enfermos	Total
No expuestos	23	22	45
Grupo A	10	25	35
Grupo B	14	27	41

```
riskratio(matrix(c(23,22,10,25,14,27),ncol = 2,byrow = T))
```

```
$data
```

```
      Outcome
Predictor Disease1 Disease2 Total
Exposed1      23      22     45
Exposed2      10      25     35
Exposed3      14      27     41
Total         47      74    121
```

```
$measure
```

```
      risk ratio with 95% C.I.
Predictor estimate      lower      upper
Exposed1  1.000000      NA      NA
Exposed2  1.461039  1.0143548  2.104426
Exposed3  1.347007  0.9292595  1.952551
```

Podemos estimar el riesgo relativo de distintos grupos respecto a una referencia (en general no expuestos).

Cada RR se refiere al grupo respecto a la referencia.

# Estimación del riesgo relativo: library epitools

	Sanos	Enfermos	Total
Normal	27	15	42
Genotipo A	12	22	34
Genotipo B	9	27	36

```
data <- matrix(c(27,15,12,22,9,27),ncol = 2,byrow = T)
rownames(data)<-c('Normal','Genotipo A','Genotipo B')
colnames(data)<-c('Sanos','Enfermos')
riskratio(data)
```

```
$data
      Sanos Enfermos Total
Normal      27      15    42
Genotipo A  12      22    34
Genotipo B   9      27    36
Total      48      64   112
```

```
$measure
      NA
risk ratio with 95% C.I. estimate lower upper
Normal      1.000000      NA      NA
Genotipo A  1.811765  1.125955  2.915295
Genotipo B  2.100000  1.342451  3.285037
```

Estimación del riesgo relativo de una enfermedad en función del genotipo en comparación con la población normal.

```
round(riskratio(data)$measure,2)
```

```
risk ratio with 95% C.I. estimate lower upper
Normal      1.00      NA      NA
Genotipo A  1.81  1.13  2.92
Genotipo B  2.10  1.34  3.29
```

# Simulación

En esta situación hipotética, el RR vale 1.69. Podéis observar que en 10 muestras los resultados varían bastante y, en general, los IC contienen el valor 1 (no riesgo).

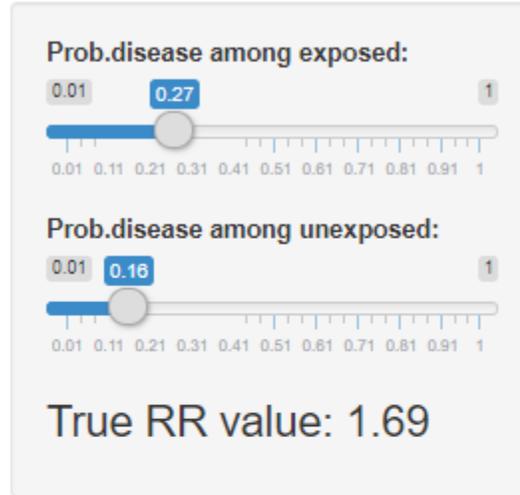
El tamaño muestral es insuficiente para estimar el RR con precisión.

## Relative Risk simulation

Prob.disease among exposed:  
0.01 0.27 1

Prob.disease among unexposed:  
0.01 0.18 1

True RR value: 1.69



Subjects under exposition:

100

Subjects free of exposition:

100

How many simulations should I perform?:

10

Generate samples

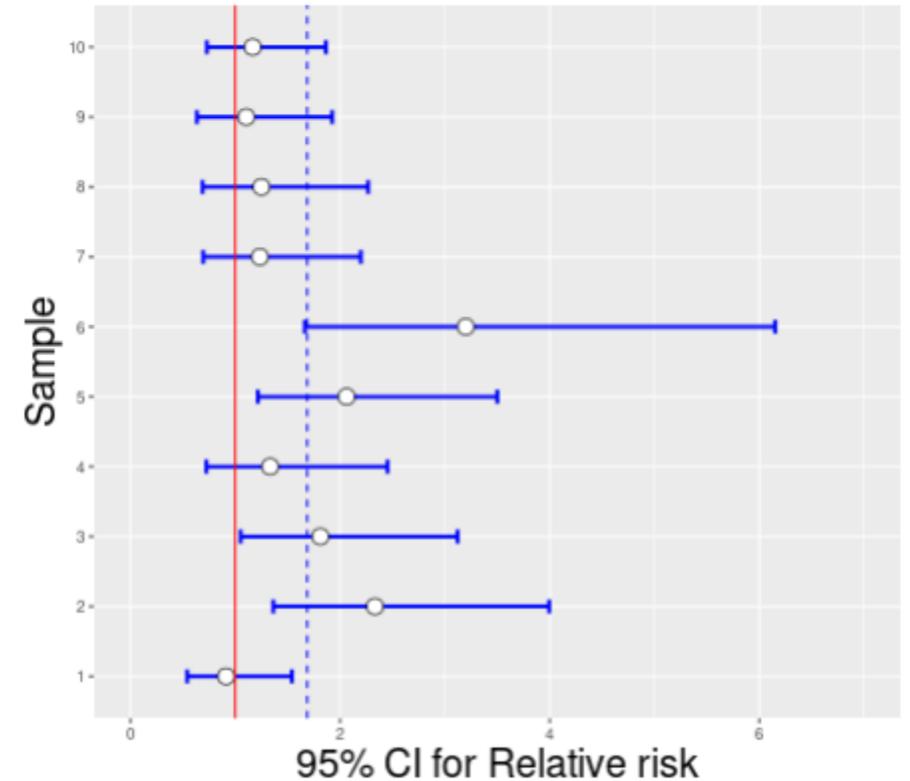
Table of CI

Plot of CI

Maximum value for the scale of RR axis:

7

Relative risk 95% CI for each sample  
Actual relative risk : 1.69



# Conclusiones

## Riesgo relativo

---

El riesgo relativo (RR) es el cociente de dos probabilidades: la probabilidad de padecer un enfermedad en un grupo, respecto a la probabilidad en un grupo de referencia.

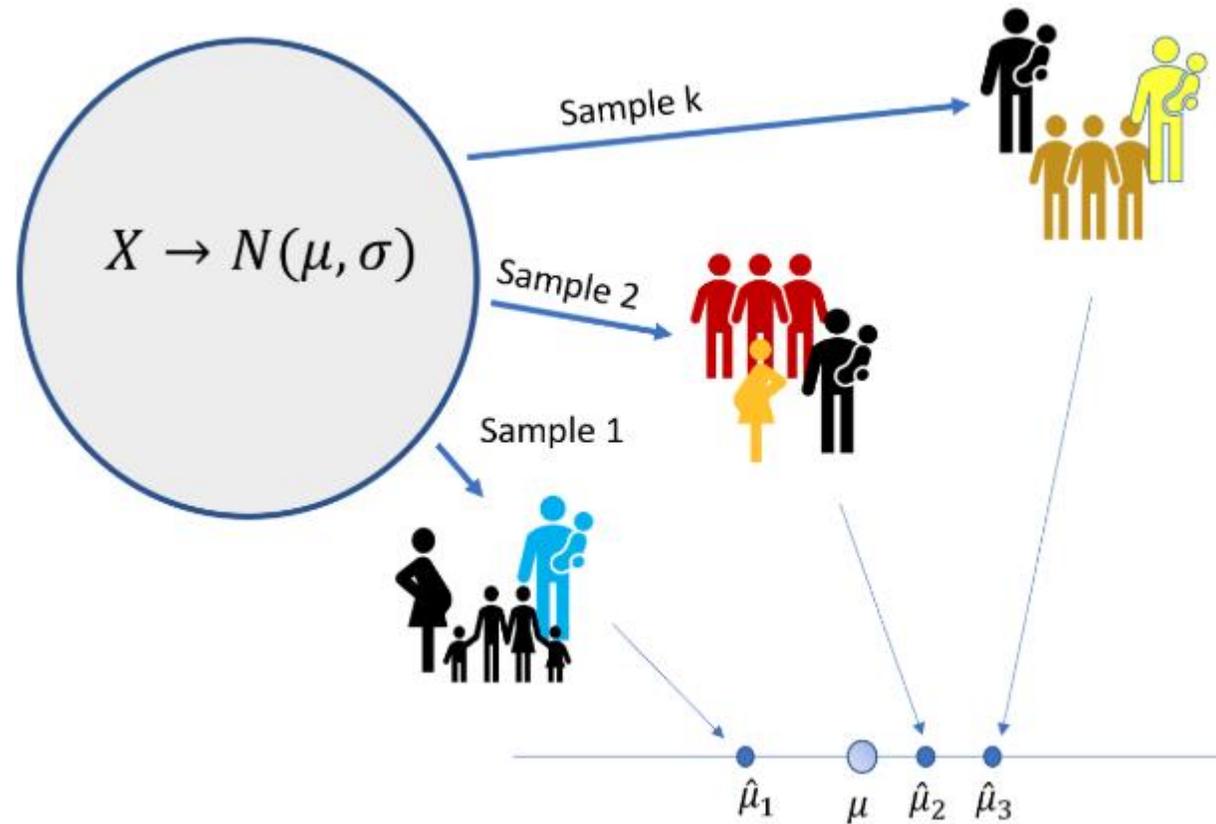
Un  $RR=1$  indica que ambos grupos tienen la misma probabilidad. Un  $RR>1$  indica que el grupo tiene una probabilidad superior al del grupo de referencia.

El valor puntual del RR no tiene un significado especial. Debemos, como siempre, estimar un IC para el RR.

La interpretación del IC del RR debe hacerse de la manera habitual, tomando el valor 1 como valor de ausencia de riesgo. Como siempre, IC amplios nos indicaran falta de información (muestras pequeñas).

En muestras pequeñas, la comparación de resultados entre distintos estudios evidenciará discrepancias importantes debido a la variabilidad ligada a la falta de información.

# Estimación de la media poblacional



La media poblacional ( $\mu$ ) se estima mediante la media muestral.

Cada muestra proporciona un valor aproximado.

Debemos calcular un IC para reflejar la información disponible en la muestra y para proporcionar una idea acerca de la precisión de la estimación.

# Estimación de la media poblacional

## Ejemplo

Generamos una muestra de tamaño 30 de una  $N(50,4)$ . El procedimiento `t.test` proporciona el IC para la media poblacional (que en este caso vale 50).

El IC obtenido es (49.78, 52.73). El valor 50, que en este caso es conocido ya que realizamos una simulación, se encuentra dentro del IC. El intervalo tiene cierta amplitud ya que estamos trabajando con una muestra de 30 individuos.

El IC obtenido es compatible con valores de la media poblacional de 50, 50.5, 51.1, etc. Por lo tanto, en una situación de análisis, no podemos concretar qué valor tiene  $\mu$  exactamente.

Para estimar la media poblacional a partir de una muestra, calcularemos su media ( $m$ ) y desviación estándar ( $s$ ). El IC se obtiene como:

$$\mu \rightarrow m \pm t_{1-\alpha/2, n-1} \times \frac{s}{\sqrt{n}}$$

```
x <- round(rnorm(30,50,4),1)
t.test(x)
```

One Sample t-test

```
data: x
t = 71.189, df = 29, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true mean is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 49.78086 52.72581
sample estimates:
mean of x
 51.25333
```

# Simulaciones

## Population values

$\mu$

$\sigma$

Sample size  $n$

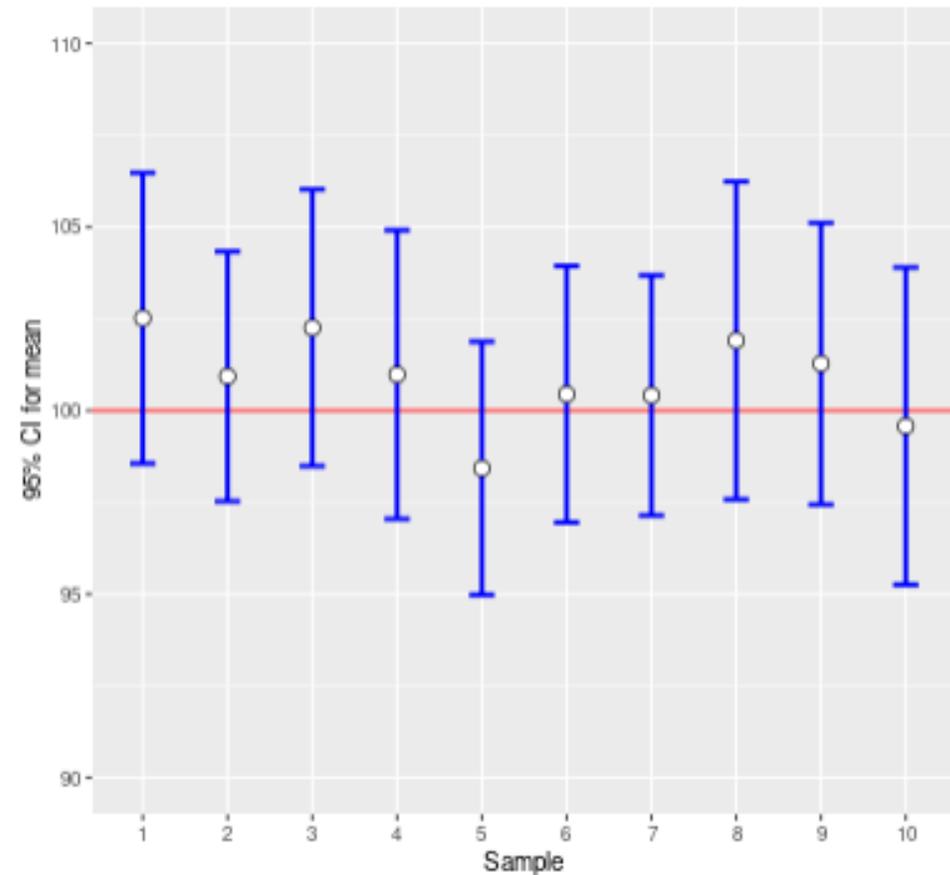
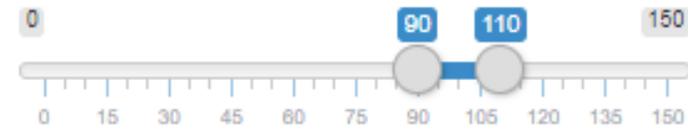
Number of samples

 Generate samples

## Results

low	m	upper
98.56	102.52	106.47
97.53	100.93	104.33
98.49	102.26	106.02
97.05	100.98	104.91
94.98	98.43	101.88
96.95	100.44	103.94
97.14	100.41	103.68
97.58	101.91	106.24
97.44	101.28	105.11
95.25	99.58	103.90

Range of IC axis



# Tamaño muestral requerido para estimar la media poblacional con una precisión determinada

---

In a practical case, we are interested in obtaining precise CI. This precision depends dramatically on the sample size. Here you can compute the required sample size for obtaining the desired precision, given a previous knowledge of the approximated value of the standard deviation.

---

The required sample size for a  $(1 - \alpha)$  IC with precision  $\delta$  is computed as:

$$n \rightarrow z_{1-\alpha/2}^2 \frac{\hat{\sigma}^2}{\delta^2}$$

where  $\hat{\sigma} \approx s$

# Tamaño muestral requerido para estimar la media poblacional con una precisión determinada

En un estudio piloto con 43 personas, se calcula que un biomarcador tiene una media de 43.2 (mmol/ml) con una desviación estándar de 3.2 (mmol/ml.). Queremos obtener un IC para la media con una precisión de 0.1. ¿Cuántos individuos deberíamos estudiar?

$$m = 43.2 \quad s = 3.2 \quad \delta = 0.1 \quad z_{0.975} = 1.96$$

$$n = z_{0.975}^2 \frac{s^2}{\delta^2} = 1.96^2 \frac{3.2^2}{0.1^2} = 3934$$

Confidence ( $1 - \alpha$ )

0.95

Precision ( $\delta$ )

0.1

Value of  $\hat{\sigma}$

3.2

Required sample size:  
3934

Required sample size  
for different  $\delta$  values

delta	n
0.10	3934.00
0.35	321.00
0.60	109.00
0.85	54.00
1.10	33.00
1.35	22.00
1.60	15.00
1.85	11.00

Podemos observar que una alta precisión requiere un tamaño muestral importante.

# ¿Cuándo tiene sentido estimar la media?

---

Algunos casos de interés son:

- Contenido medio de un nutriente en los alimentos
- Contenido medio de contaminantes en alimentos
- Valor medio de un biomarcador en grupos de riesgo
- Valor medio de una variable en la población objeto de estudio
- Valor medio de producción de un proceso biotecnológico
- Valor medio de un biomarcador por grupos de edad, sexo, etc.

## **Procedimiento general**

- Diseñar el estudio y calcular el tamaño muestral más adecuado
- Obtener los valores y calcular el IC
- Valorar si el IC es suficientemente informativo

# Estimación de la diferencia de medias entre dos grupos en estudios experimentales

---

El objetivo de estos estudios es comparar dos o más tratamientos o intervenciones terapéuticas, preventivas o paliativas

Los estudios experimentales de los tratamientos realizados con personas se denominan ensayos clínicos

Los ensayos clínicos son los diseños básicos de la investigación en salud

Se caracterizan por el control del factor de estudio o la exposición (generalmente un tratamiento) por investigadores



# Ensayos clínicos controlados y aleatorizados

---

Los participantes se distribuyen aleatoriamente en los grupos de estudio

- Grupos paralelos
  - Cada paciente permanece en el grupo asignado a lo largo del estudio.
- Grupos cruzados (cruzados)
  - En una primera fase, se asignan grupos, por ejemplo, Placebo y tratamiento. Después de un período de tiempo, el grupo procede a descansar y luego los grupos se revierten, manteniendo los sujetos
  - Cada sujeto es autocontrol
- Grupos emparejados
  - Seleccionan pares de participantes. Cada miembro de la pareja es asignado aleatoriamente a un tratamiento.

# Ensayos clínicos controlados y aleatorizados

---

- Estratificado
  - Los conjuntos se definen en función de ciertos criterios para que sean lo más homogéneos posible. Dentro de cada estrato se tratan aleatoriamente entre los tratamientos.
- Conglomerados
  - Selecciona áreas geográficas: ciudades, países, etc., y el ensayo se lleva a cabo en cada una de ellas. Se puede estratificar dentro de los conglomerados.

# Aspectos clave

---

Población objetivo

Intervención o exposición de interés

Comparación de intervenciones

Resultados clave (¿cómo los mediremos objetivamente?)

Temporalidad de los resultados y su evaluación





## Double blind trial

- In a **double-blind, placebo-controlled clinical trial**, neither the patients nor the researchers know who is getting a placebo and who is getting the treatment.
- Why?
- Because patients don't know what they're getting, their belief about what will happen doesn't taint the results.
- Because the researchers don't know either, they can't hint to patients about what they're getting, and they also won't taint results through their own biased expectations about what the results will be.



“Do a double-blind test. Give the new drug to rich patients and a placebo to the poor. No sense getting their hopes up. They couldn't afford it even if it works.”



## Efecto placebo:

Mejora observada como resultado de un tratamiento que no incluye un ingrediente activo específico. Se atribuye a la respuesta individual inespecífica.



# Sanidad concluye que el principal efecto de la homeopatía es placebo

- Un estudio encargado por el Congreso no halla pruebas del beneficio de la mayoría de las terapias naturales. Solo acupuntura y masajes salen validados
- [DOCUMENTO: Análisis de la situación de las terapias naturales](#)

REYES RINCÓN | Sevilla | 19 DIC 2011 - 21:13 CET

649

**Archivado en:** [Acupuntura](#) [Homeopatía](#) [MSPS](#) [Medicina alternativa](#) [Ministerios](#)  
[Tratamiento médico](#) [Administración Estado](#) [Sanidad](#) [Medicina](#) [Administración pública](#) [Salud](#)



## DIARIO MEDICO.COM

Diario M

DIARIO

[INICIO](#) | [ÁREA CIENTÍFICA](#) | [ÁREA PROFESIONAL](#) | **[OPINIÓN / PARTICIPACIÓN](#)** | [MULTIMEDIA](#) | [FORMACIÓN](#) | [COR](#)

[Opinión](#) | [Blogs](#) | [Encuentros digitales](#) | [Encuestas](#) | [Twitterviews](#) | [Editorial](#) | [Columna invitada](#) | [El escáner](#) |

[Portada](#) > [Opinión / Participación](#) > [Editorial](#)

EDITORIAL

## La homeopatía, un placebo demasiado caro

por [Redacción](#) | 16/12/2013 00:00

☆☆☆☆ | [votar](#) | [0 comentarios](#)

[compartir](#) ([¿qué es esto?](#))

[imprimir](#) | [tamaño](#) [-](#) [+](#)

Hasta ahora ha sobrevivido en un limbo fármaco-legal con algunos amagos jurídico-legislativos, como el Real Decreto 2208/1994, transposición de la Directiva europea 92/73/CEE, de 1992, sobre disposiciones complementarias para los medicamentos homeopáticos, por las que, curiosamente, podrían acogerse a un procedimiento simplificado de registro que permitía autorizarlos "sin necesidad de demostrar su eficacia". Y ha pervivido en su ilógica regulación entre la defensa apasionada de unos pocos médicos y farmacéuticos, y sus pacientes, y el escepticismo de la mayoría de los profesionales sanitarios.

# Enmascaramiento

---

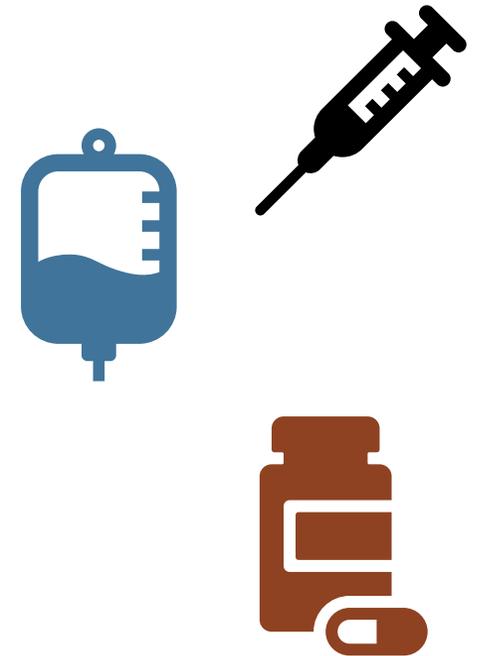
El hecho de conocer el tratamiento puede afectar a la evaluación de su efecto:

- Si conoce al paciente, puede afectar la respuesta al tratamiento
- Si conoce al investigador, puede afectar a la medida de la respuesta
- Si es posible, es necesario evitar que el paciente y el profesional que tiene que considerarlo sepan qué tratamiento toma el paciente
  - Simple Ciego: El paciente no sabe lo que está tomando
  - Doble ciego: Ni el paciente ni el investigador saben lo que está tomando el paciente
  - Triple Ciego: Ni el paciente ni el investigador ni quién analiza los datos saben lo que el paciente está tomando

# Dificultades y limitaciones de los estudios experimentales en ciencias de la salud

---

- Cuestiones éticas: No se puede hacer un experimento sobre los efectos de la heroína en las personas
- Dificultad para generalizar los resultados cuando los criterios de inclusión de individuos en un experimento son restrictivos
- Dificultad para que las personas tomen un tratamiento o hagan una dieta específica durante mucho tiempo
- Costo económico muy alto



Estos son los hechos. ¿Qué conclusiones podemos extraer de ellos?



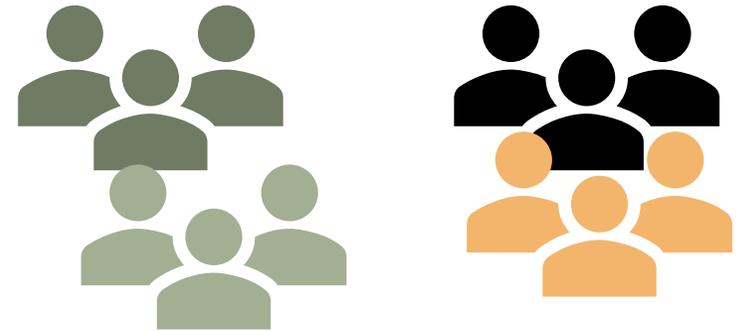
Aquí está la conclusión. ¿Qué hechos podemos encontrar para demostrarla?



# Diseño con datos independientes

---

- Se selecciona un conjunto de individuos
- Se dividen en dos grupos (o más grupos si existen varios tratamientos) al azar (control y tratamiento(s)).
- Se administra el tratamiento (grupo tratamiento) y un placebo (grupo control)
- Se compara el estado final.
- **El efecto del tratamiento se mide estimando el IC de la diferencia de medias entre ambos grupos.**



# Estimación de la diferencia de medias en dos grupos

---

IC de la diferencia de las medias poblacionales de Biomarker1 en mujeres respecto a los hombres: (-10.27, -6.58).

Podemos concluir que la media poblacional en mujeres es superior a la de los hombres.

```
with(Task1, t.test(Biomarker1~Sex))
```

```
Welch Two Sample t-test
```

```
data: Biomarker1 by Sex
t = -8.9881, df = 286.77, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -10.275824  -6.583797
sample estimates:
mean in group Female    mean in group Male
          51.05793              59.48774
```

# El concepto de p-valor

---

Welch Two Sample t-test

```
data: Biomarker1 by Sex
t = -8.9881, df = 286.77, p-value < 2.2e-16
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -10.275824  -6.583797
sample estimates:
mean in group Female    mean in group Male
          51.05793              59.48774
```

Podemos ver que el análisis proporciona un p-valor:  $< 2.2e-16$ . ¿Qué quiere decir?

El p-valor indica la probabilidad de haber obtenido los resultados observados o resultados más extremos respecto a lo esperado en la hipótesis que llamamos nula (en este caso que ambos grupos tienen la misma media poblacional).

Un valor bajo del p-valor indica que los datos se alejan de lo esperado según la hipótesis.

El p-valor no dice nada acerca de la probabilidad de que la hipótesis sea cierta!

El p-valor no es importante en si mismo. El punto clave es el IC!!!

$\mu_1$ 

30

 $\sigma_1$ 

4.3

 $n_1$ 

12

 $\mu_2$ 

27

 $\sigma_2$ 

5.3

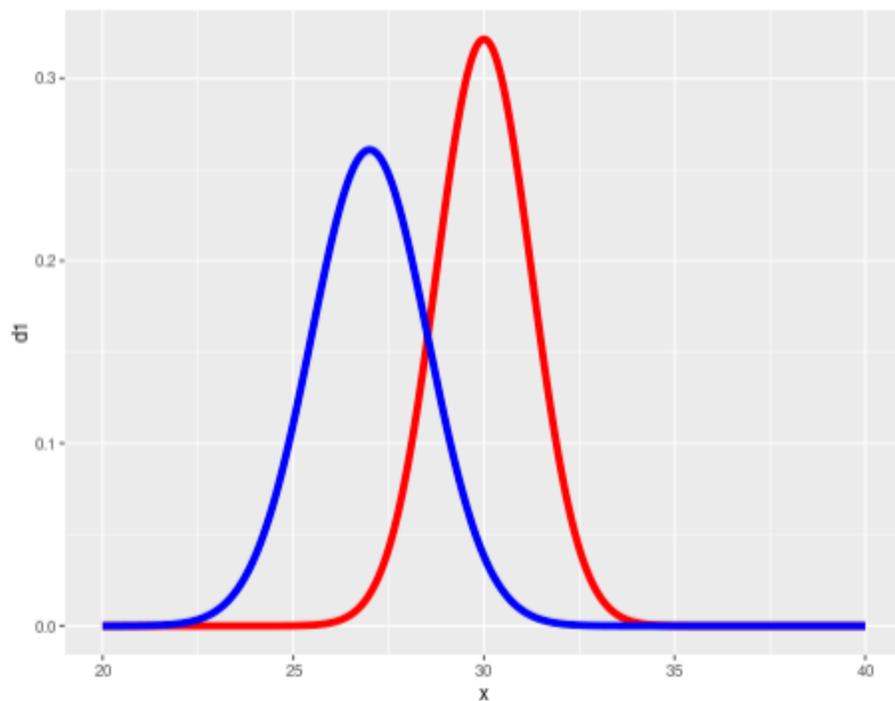
 $n_2$ 

12

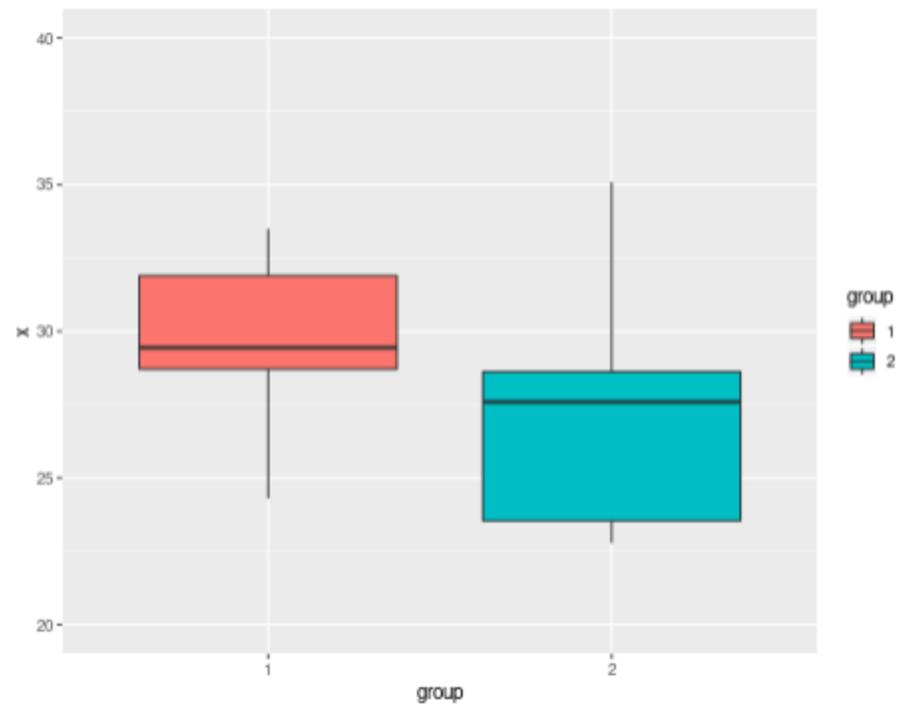
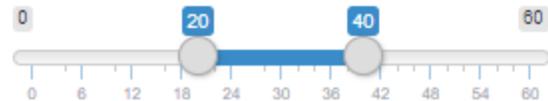
```
t.test(x1,x2)
```

Welch Two Sample t-test

```
data: x1 and x2
t = 2.0886, df = 17.885, p-value = 0.05132
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -0.01990616  6.27346200
sample estimates:
mean of x mean of y
 29.74163  26.61485
```



Axis range



# Simulación de resultados en diversas muestras

En este caso, podemos diferenciar el valor 0 y en todos los casos concluimos que el grupo 1 tiene una media superior al 2. Sin embargo, existe incertidumbre (poca precisión) acerca del valor de la diferencia). Como el IC no contiene el valor 0, el p-valor es inferior a 0.05.

$\mu_1$   
30

$\sigma_1$   
2.3

$n_1$   
12

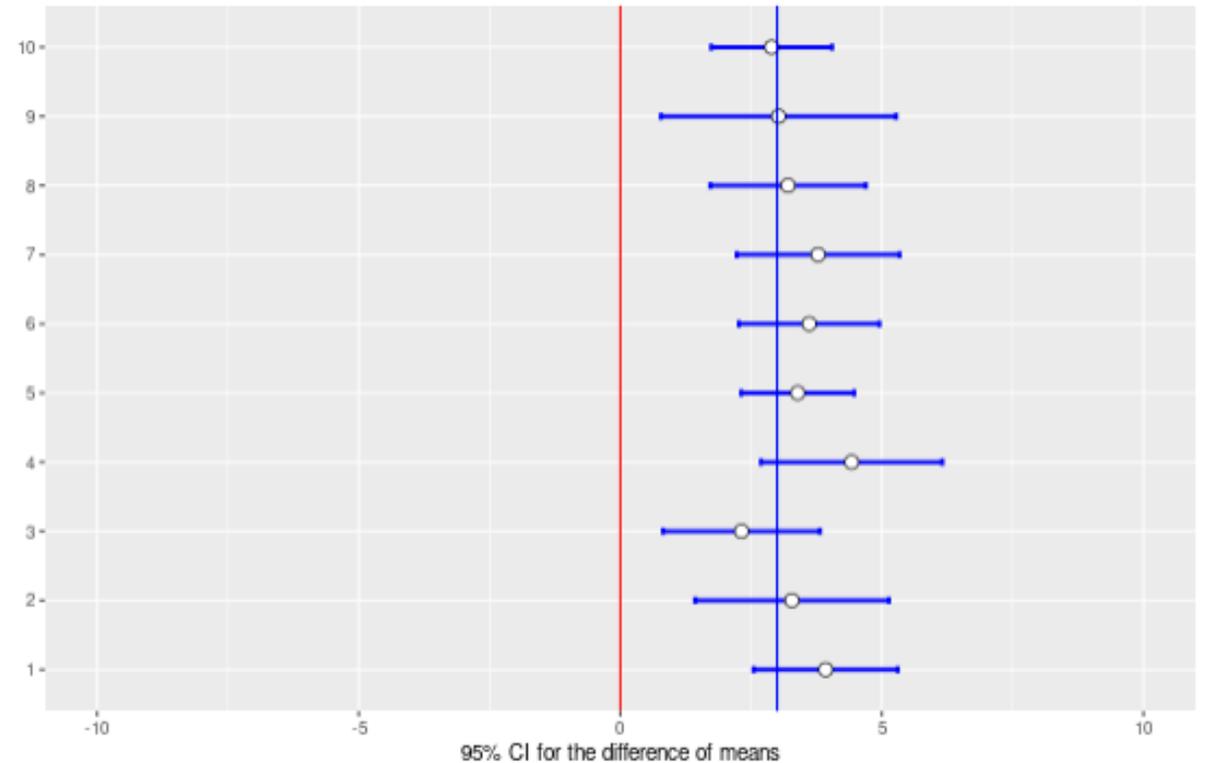
$\mu_2$   
27

$\sigma_2$   
1.3

$n_2$   
12

Number of simulations  
10

id	lower	m	upper	pvalue
1	2.55	3.93	5.31	0.00
2	1.43	3.28	5.13	0.00
3	0.82	2.32	3.82	0.01
4	2.69	4.42	6.16	0.00
5	2.31	3.39	4.47	0.00
6	2.27	3.61	4.95	0.00
7	2.23	3.78	5.34	0.00
8	1.72	3.21	4.69	0.00
9	0.78	3.03	5.27	0.01
10	1.74	2.89	4.05	0.00



# Simulación de resultados en diversas muestras

En este caso, la mayoría de IC contienen el valor 0. Cuando esto sucede no podemos descartar la igualdad de medias. La diferencia con el caso anterior es que las variables en cada grupo tienen una desviación estándar mayor, dificultando una estimación precisa. Deberíamos aumentar el tamaño muestral.

$\mu_1$

$\sigma_1$

$n_1$

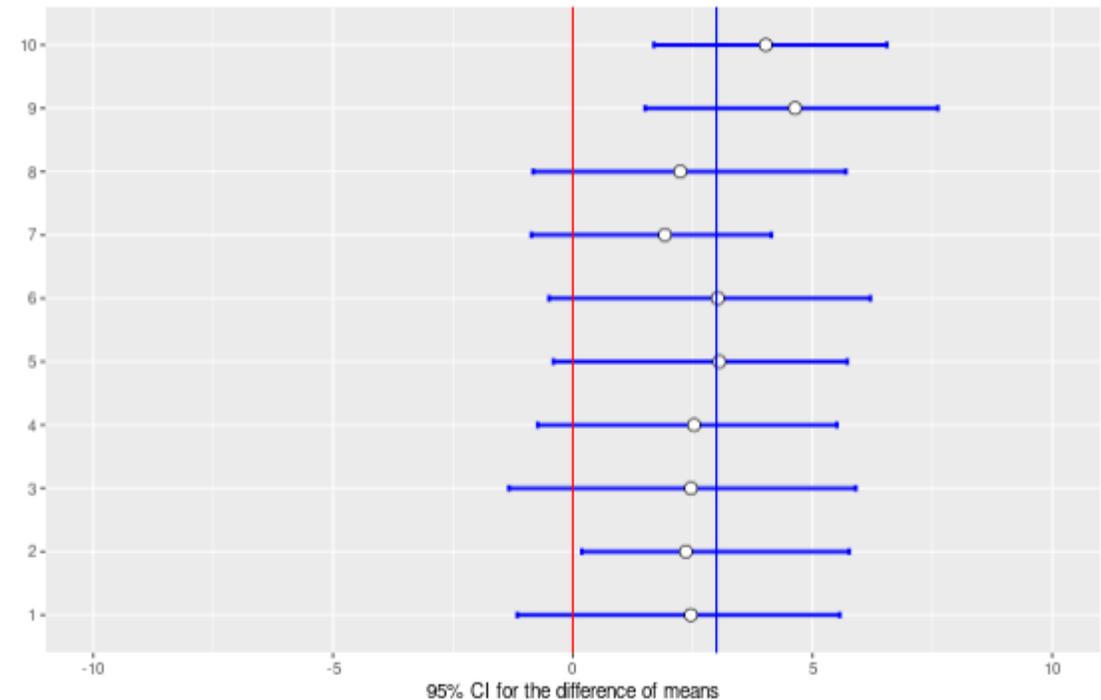
$\mu_2$

$\sigma_2$

$n_2$

Number of simulations

id	lower	m	upper	pvalue
1	-1.16	2.46	5.57	0.19
2	0.19	2.36	5.77	0.04
3	-1.33	2.47	5.90	0.20
4	-0.73	2.53	5.51	0.13
5	-0.40	3.06	5.73	0.09
6	-0.49	3.03	6.21	0.09
7	-0.86	1.92	4.14	0.19
8	-0.83	2.24	5.69	0.14
9	1.51	4.64	7.61	0.01
10	1.70	4.03	6.55	0.00



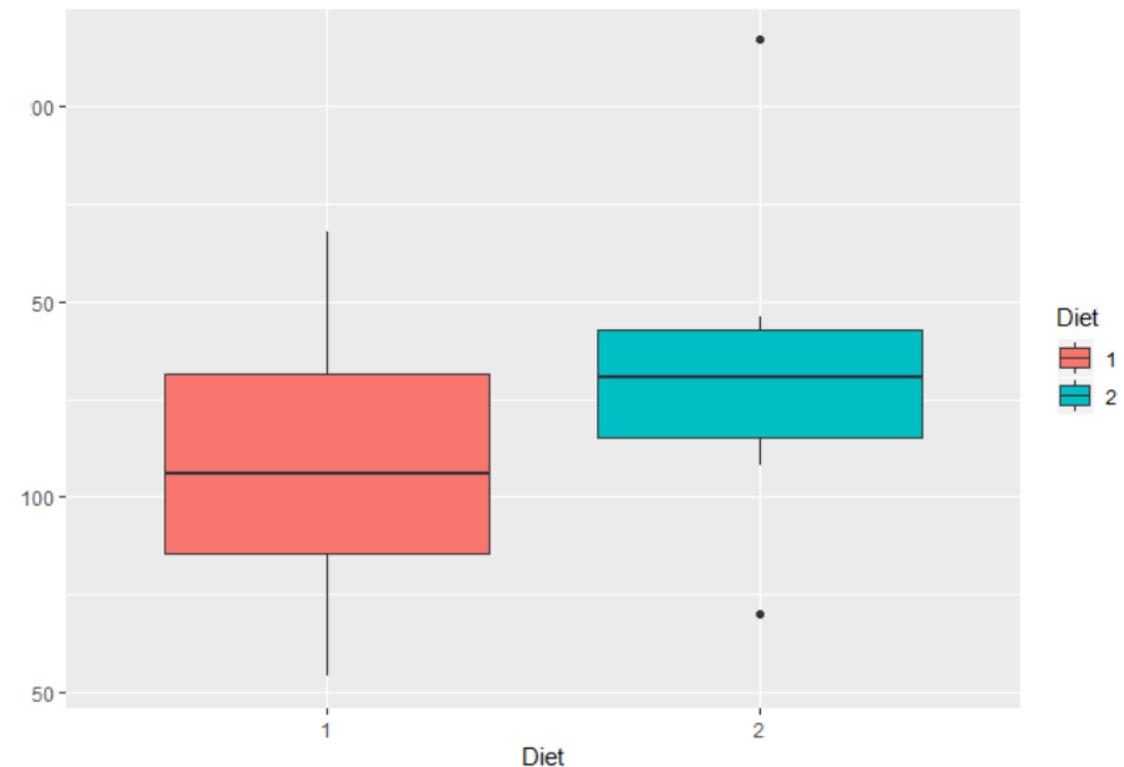
Utilizaremos los datos Chickweight. Nos interesa comparar si la dieta 1 proporciona un peso final más alto que la dieta 2.

```
d <- Chickweight %>% filter((Diet==1 | Diet==2)&Time==12)
ggplot(d,aes(x=Diet,y=weight,fill=Diet))+geom_boxplot()
d %>% t.test(weight~Diet,data=.)
```

Welch Two Sample t-test

```
data: weight by Diet
t = -1.6254, df = 16.317, p-value = 0.1232
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -52.42881  6.88144
sample estimates:
mean in group 1 mean in group 2
    108.5263      131.3000
```

Aunque la media de la dieta 2 es muy superior a los 12 días, el IC no permite concluir que en realidad la diferencia sea distinta de 0.  
IC: (-52.4, 6.9)



## Como obtener gráficas del IC de la diferencia de medias

R no dispone de un procedimiento directo. Hay que realizar algunos cálculos y luego generar la gráfica.

Una estrategia general seria:

```
d <- ChickWeight %>% filter((Diet==1 | Diet==2)&Time==12)
res <- d %>% summarise(
  case='Sample',
  meandif=
    t.test(weight~Diet,data=.)$estimate[1]-
    t.test(weight~Diet,data=.)$estimate[2],
  low=t.test(weight~Diet,data=.)$conf.int[1],
  upper=t.test(weight~Diet,data=.)$conf.int[2])
```

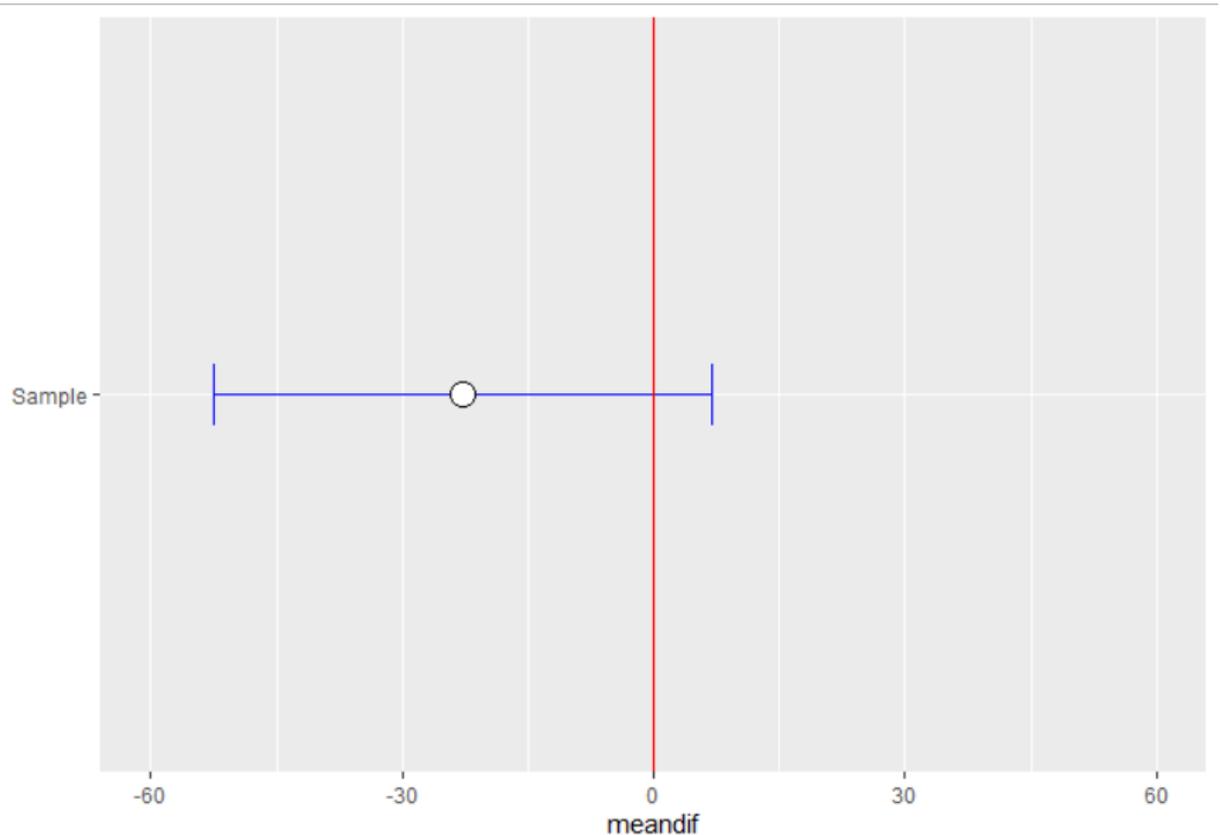
res

case	meandif	low	upper
Sample	-22.77368	-52.42881	6.88144

En este caso, primero seleccionamos los datos de las dos dietas de interés. A continuación usamos `t.test` que nos proporciona las medias de cada grupo (`estimate`) y el IC (`conf.int`). Usando `summarise` podemos crear un `data.frame` con el resultado de la diferencia de medias y el IC. A partir de aquí podemos obtener la gráfica como se indica a continuación:

# Como obtener gráficas del IC de la diferencia de medias

```
ggplot(res, aes(x=case))+  
  geom_errorbar(aes(ymin=low,ymax=upper),width=.1,color='blue')+  
  geom_point(aes(x=case,y=meandif),size=5,fill='white',shape=21)+  
  ylim(-60,60)+  
  geom_hline(yintercept = 0,color='red')+  
  xlab('')+  
  coord_flip()
```



# Conclusiones

---

Una muestra proporciona información acerca de la población de donde procede.

Los métodos de estimación proporcionan una aproximación objetiva al valor de un parámetro poblacional de interés. En este sentido los intervalos de confianza (IC) son fundamentales.

Un intervalo de confianza proporciona un rango de valores donde puede encontrarse el valor del parámetro. Un 95% de las muestras proporcionarán un IC que contendrá el valor del parámetro. Por lo tanto, dado un IC **confiamos** en que sea uno que contiene al parámetro.

Los métodos para estimar parámetros que hemos visto son los más sencillos. En cada caso y modelo estadístico, como veremos, el tipo y significado de los parámetros varía, así como los métodos para su cálculo.

En general, lo más importante es entender el concepto de IC y su interpretación. R proporciona procedimientos de estimación sin necesidad de calcularlos a mano.