

Determinación de factores pronósticos

Pita Fernández S, Valdés Cañedo FA.

Cad Aten Primaria 1997; 4: 26-29.

Actualización 18/01/2001.

La actividad clínica diaria esta fundamentada en tres elementos: el juicio diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. Estas tres actividades están basadas en estudios probabilísticos. Tras el diagnóstico de una enfermedad se precisa conocer el pronóstico de la misma. La determinación de un pronóstico es estimar las probabilidades de los diversos modos de evolución; es predecir la evolución de una enfermedad en un paciente determinado. El conocimiento del pronóstico es una variable fundamental ya que en muchos casos decidirá el tratamiento (1). Por otra parte las actividades terapéuticas y preventivas pueden modificar el pronóstico de una enfermedad.

La historia natural de una enfermedad es la evolución sin intervención médica. El curso clínico describe la evolución de la enfermedad que se encuentra bajo atención médica(2).

El pronóstico depende por tanto de la historia natural de la enfermedad y de su curso clínico. Dicho pronóstico no siempre cambia con la intervención médica.

La incertidumbre sobre el futuro de una enfermedad, puede estimarse sobre la experiencia clínica y la información epidemiológica. Es evidente que la experiencia clínica individual aún siendo de gran valor, por si sola es inadecuada ya que esta basada en un conjunto mas o menos limitado de pacientes que no representan la totalidad de los mismos sobre los que se tiene además un seguimiento desigual.

Diferencia entre riesgo y pronóstico

Por otra parte debemos a su vez tener en cuenta la diferencia entre factores de riesgo y factores pronósticos. Los factores de riesgo son los que condicionan la probabilidad de presentar una enfermedad determinada. Dichos factores pueden estar presentes en población sana y aumentan el riesgo de tener la enfermedad. La identificación de los factores de riesgo son imprescindibles para la prevención primaria.

Los factores pronósticos son aquellos que predicen el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad esta presente. La identificación de estos factores son de gran interés para la prevención secundaria y terciaria (2,3,4). Para la estimación del riesgo el suceso final que se busca es la presencia de una enfermedad específica. Para la estimación del pronóstico la variable final como elemento de interés para estudio puede ser: la muerte, la recurrencia del proceso, la invalidez, las complicaciones (5).

Existen a su vez marcadores de riesgo que son características de las personas que no son modificables (edad, sexo, estado socio-económico,...) y que determinan la probabilidad de presentar una enfermedad. Los marcadores de pronóstico son a su vez características no modificables del sujeto que tienen una probabilidad determinada de afectar el curso clínico de la enfermedad.

Hay factores de riesgo (edad, HTA,...) que cuando aparece la enfermedad (cardiopatía isquémica) a su vez son factores pronósticos para la presencia o no de muerte por dicha enfermedad (2), Tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre Factores de Riesgo y Pronósticos en el Infarto agudo de miocardio (2)	
Factores de Riesgo	Factores Pronósticos
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo masculino • LDL elevado • HDL descendido • Tabaquismo • HTA 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo masculino • Infarto previo • Hipotensión • Insuficiencia cardíaca congestiva • Cardiomegalia

• Sedentarismo	• Arritmia ventricular
----------------	------------------------

En la práctica clínica diaria es preciso tener un conocimiento del pronóstico de un problema determinado para tomar decisiones respecto a exploraciones continuadas, ingresos hospitalarios, tratamientos específicos, que no modificando el pronóstico no podrían objetivamente ser justificados. Por otra parte se precisa conocer el curso clínico de la enfermedad para informar al paciente de su futuro.

Parámetros de interés pronóstico

Los parámetros de interés pronóstico dependen de la enfermedad que se estudie pero los de uso más frecuente son (2,6,7):

- a. **Tasa de supervivencia a los cinco años.**
Porcentaje de pacientes que sobreviven cinco años a partir de algún momento en el curso de la enfermedad.
- b. **Tasa de letalidad.**
Porcentaje de pacientes con una enfermedad que mueren a causa de ella.
- c. **Tasa de respuesta.**
Porcentaje de pacientes que muestran alguna señal de mejoría después de una intervención.
- d. **Tasa de remisiones.**
Porcentaje de pacientes que entran en una fase en la que la enfermedad deja de ser detectable.
- e. **Tasa de recurrencia.**
Porcentaje de pacientes que vuelven a tener la enfermedad después de un período libre de ella.

Determinación de los factores pronósticos.

En la actividad diaria conoceremos el pronóstico de muchos de los pacientes por nuestra formación y experiencia previa. Las estrategias para conocer el pronóstico podrían resumirse en las siguientes posibilidades (3,7,8):

1. Experiencia personal:
 - Consultar a otro compañero de trabajo.
 - Consultar a un "experto" o especialista en el tema.
2. Hacer una revisión de la literatura.
3. Realización de estudios:
 - Revisión de casos.
 - Estudios de casos y controles
 - Estudios de cohortes
 - Ensayos clínicos.

1. Experiencia personal. La experiencia personal, ya sea la de uno mismo o la de un experto, sin duda es muy valorable en todo el proceso clínico asistencial, sin embargo tiene limitaciones en relación con:

- a. *Sesgos de selección de pacientes:* El sesgo de selección viene determinado por la dificultad de haber tenido contacto con todos los tipos de pacientes de una determinada enfermedad. El lugar de trabajo condiciona la patología que se diagnostica y se trata.
- b. *Sesgos de información:* El sesgo de información nos lleva a valorar los factores acompañantes de pacientes que han presentado un excelente pronóstico o un fatal pronóstico.
- c. *Falta de precisión:* La falta de precisión viene determinada por el tamaño muestral de la casuística que si es reducida puede estar afectada por el azar.

Por otra parte la identificación de factores de riesgo para la presencia de una enfermedad tampoco puede ser producto de la experiencia personal. Existen riesgos que pueden ser identificados fácilmente entre exposición y enfermedad (traumatismos por accidente de coche, intoxicación por sobredosis de fármacos...) pero en la mayoría de las enfermedades crónicas las relaciones entre exposición y

enfermedad son menos aparentes. Las razones por las que la experiencia personal es insuficiente para establecer una relación entre una exposición y una enfermedad se señalan en la tabla 2 (2).

Tabla 2. Situaciones en las que la experiencia personal es insuficiente para establecer una relación entre una exposición una enfermedad (2)

- Período de latencia largo entre la exposición y la enfermedad.
- Exposición frecuente al factor de riesgo.
- Incidencia baja de la enfermedad.
- Riesgo pequeño producido por la exposición.
- Enfermedad frecuente.
- Causas múltiples de enfermedad.

2. Revisión de la literatura. La revisión de la literatura es siempre recomendable. Un artículo aisladamente puede estar sesgado o limitado en sus conclusiones, es por ello aconsejable revisar la literatura buscando: a) artículos de revisión b) estudios de metanálisis.

Los artículos de revisión discuten la información sobre el tema teniendo en cuenta aspectos metodológicos, concordancias y divergencias sobre diferentes trabajos que nos permitirán una información actualizada sobre el tema (9).

El metanálisis ha sido definido por Jenicek como "una integración estructurada, con una revisión cualitativa y cuantitativa de los resultados de diversos estudios independientes acerca de un mismo tópico". El metanálisis desplazó de la literatura médica a la revisión por un experto.

El metanálisis como método ha generado reacciones muy diferentes en el campo de la ciencia médica. Dichas reacciones van desde un rechazo y escepticismo total (10) hasta un ferviente apoyo y entusiasmo (11). Los epidemiólogos lo consideran una herramienta útil pero que hay que saber utilizar (12). Los objetivos del metanálisis son fundamentalmente dos (13): revisar con técnicas cuantitativas la situación actual de un tema que ha sido investigado previamente en múltiples o diversos trabajos. Esta revisión cuantitativa permitiría resumir los resultados de todos los estudios previos. En segundo lugar el metanálisis nos permite incrementar el poder estadístico para detectar diferencias entre variables. Claramente si podemos reunir en una misma tabla de contingencia diferentes estudios, el tamaño muestral de dicha tabla se incrementará y por tanto también lo hará nuestro poder estadístico para detectar diferencias. En definitiva la precisión del estudio mejora y la posibilidad de cometer errores de tipo II o beta (no detectar diferencias cuando realmente las hay) disminuye. Esta técnica es por tanto muy útil cuando estimamos incidencias o mortalidad de eventos muy poco frecuentes o cuando en un estudio de casos y controles la exposición de interés es muy rara o muy frecuente.

3. Realización de estudios. Existen diferentes diseños de investigación para conocer la historia natural y el curso clínico de la enfermedad:

- a. *Revisión de casos:* Permiten reconstruir retrospectivamente el curso clínico de una enfermedad. En estos estudios los sesgos de selección son muy frecuentes y no es aconsejable utilizarlos para hacer inferencias sobre el pronóstico. Estos estudios aunque son muy útiles para formular hipótesis, no sirven para evaluar o testar la presencia de una asociación estadística. La presencia de una asociación puede ser un hecho fortuito. La gran limitación de este tipo de estudios es en definitiva la ausencia de un grupo control.
- b. *Estudio de casos y controles:* Todos los pacientes en el estudio, tienen la enfermedad de interés. En este tipo de estudios los casos son pacientes que han fallecido en un período determinado de tiempo o presentaron la complicación de interés o la recurrencia. Los controles son pacientes que no han fallecido o no han tenido el evento de interés. El objetivo del estudio se centra en determinar que variables están asociadas con el hecho de pertenecer a uno u otro grupo. La estimación del efecto se determina por medio del cálculo del odds ratio (Tabla 3).
- c. *Estudio de cohortes:* Estos estudios describen paso a paso la historia natural o el curso clínico de la enfermedad y calculan el riesgo relativo debido a un determinado factor pronóstico. Los

integrantes de la cohorte de pacientes son todos los individuos afectados por la enfermedad. Tras el seguimiento de la cohorte durante un tiempo, se estudia la supervivencia, la presencia de complicaciones, la recurrencia..., en relación con diferentes variables de exposición (Tabla 3). Este tipo de estudio es el ideal para determinar factores pronósticos.

Tabla 3.1. Tabla de 2 x 2 en los Estudios de Casos y Controles		
	Casos	Controles
Expuestos	a	b
No expuestos	c	d
Odds ratio (razón de predominio, oportunidad relativa)		
$\text{Odds ratio} = \frac{a \times d}{b \times c}$		

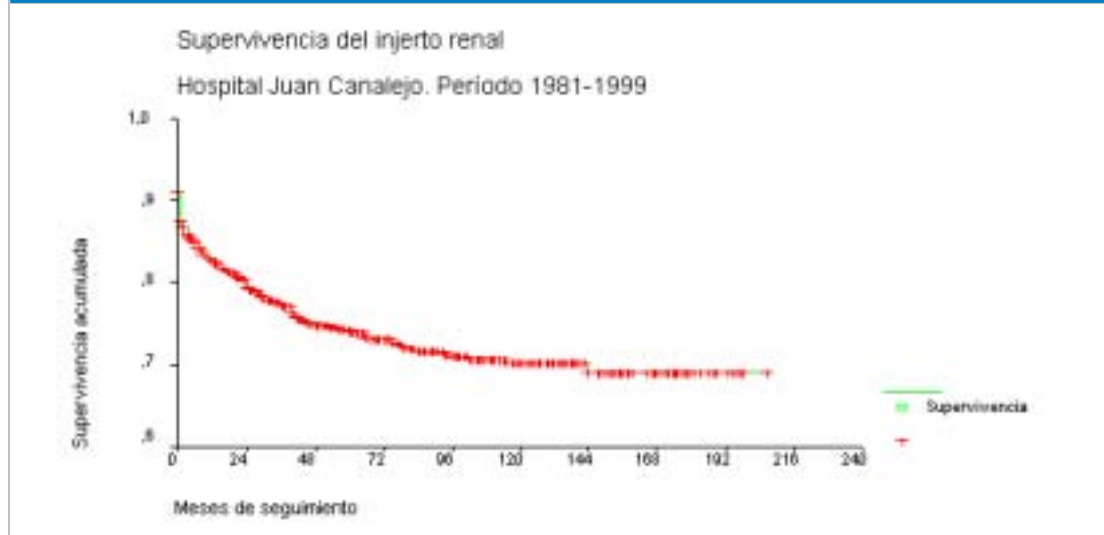
Tabla 3.2. Tabla de 2 x 2 para el Cálculo de las medidas de asociación en un estudio de seguimiento para determinar pronóstico			
	Enfermos (fallecidos, recurrentes...)	Enfermos (no fallecidos...)	Total
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d
$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$			

- d. *Ensayos clínicos*: Este tipo de estudios permiten estudiar las modificaciones del curso clínico de la enfermedad como respuesta a nuevas intervenciones terapéuticas.

Los datos proporcionados por los estudios clínicos se expresan en múltiples ocasiones en términos de supervivencia. Este término no queda limitado a los términos de vida o muerte, sino a situaciones en las que se mide el tiempo que transcurre hasta que sucede el evento de interés, como puede ser tiempo de recurrencia, tiempo que dura la eficacia de una intervención, tiempo de un aprendizaje determinado etc. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento.

El término supervivencia se debe a que las primeras aplicaciones de este método de análisis utilizaba como evento la muerte de un paciente (14).

La estimación de la supervivencia de una cohorte de pacientes se determina por técnicas paramétricas (distribución exponencial, Weibul, lognormal) o no paramétricas (Kaplan-Meier, logrank, regresión de Cox). El método Kaplan-Meier calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere (o se produce el evento de interés) (Fig 1).

Figura 1. Supervivencia del Injerto renal. Hospital Juan Canalejo. 1981-1999.

La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive, se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos (14).

En los estudios de seguimiento no todos los pacientes presentan el evento tras un tiempo de seguimiento (observaciones censuradas). La técnica ideada por Cox (modelo de riesgo proporcional o regresión de Cox) es la proporcionada para realizar el análisis cuando hay observaciones censuradas que dependen del tiempo. Este modelo utiliza como variable dependiente el tiempo de supervivencia del paciente y como covariables variables independientes) que se modifican con el tiempo. Los coeficientes de regresión de Cox pueden usarse para determinar el riesgo relativo entre cada variable independiente y la variable respuesta, ajustado por el efecto de las demás variables en la ecuación (15).

Errores frecuentes en el estudio del curso clínico

Los errores más frecuentes en los estudios sobre el curso clínico de enfermedades, vienen determinados por los sesgos (estimaciones equivocadas del riesgo): de selección, de pérdidas de seguimiento, y de errores en la medición (3,5,7).

a) *Sesgo de selección:* Este tipo de sesgo puede presentarse en cualquiera de los diseños previamente señalados y es muy frecuente. Los pacientes que acuden a centros hospitalarios, los candidatos a cirugía, son diferentes de los que no ingresan o no se operan por razones diferentes. Por tanto las conclusiones que se deriven del estudio de un grupo de ellos, no son representativas de todos los pacientes que tengan la enfermedad.

Si no se dispone del seguimiento del paciente desde el inicio de la enfermedad o evento, el resultado sobre su pronóstico puede ser impredecible. Pueden fácilmente presentarse sesgos de supervivencia selectiva ya que aquellos que fallecieron antes o siguen vivos ahora (en el momento que se incorporan al estudio) son diferentes. Es por ello fundamental incorporar al estudio casos incidentes desde el inicio de la enfermedad o evento de interés.

b) *Sesgo por pérdidas de seguimiento:* Las pérdidas de seguimiento son frecuentes e los estudios de cohortes y ensayos clínicos. Si las pérdidas son aleatorias y no se asocian con el evento de interés no se

produce un sesgo. Debe ser un objetivo prioritario reducir al mínimo las pérdidas con un cuidadoso seguimiento de todos los pacientes ya que de lo contrario pueden tener un efecto impredecible e invalidar las conclusiones del estudio.

c) *Sesgo por errores de medición*: Se produce una estimación equivocada del riesgo por errores en la medición, siendo las fuentes más frecuentes de sesgo: un instrumento no adecuado de medida, un diagnóstico incorrecto, omisiones, imprecisiones, vigilancia desigual en expuestos y no expuestos, procedimientos de encuesta no válidos, encuestadores no entrenados o conocedores de las hipótesis del estudio. Este tipo de sesgos pueden reducirse si se tienen en cuenta los siguientes conceptos básicos: a) los observadores (encargados de la medición o evaluación) deben ser ciegos al tipo de tratamiento que recibe el enfermo, b) las mediciones del proceso de interés han de desarrollarse en condiciones similares en ambos grupos con el mismo instrumento de medida y en los mismos momentos de seguimiento, y c) los criterios diagnósticos que señalen la presencia del evento de interés deben estar claramente definidos.

Bibliografía

1. Sackett, D.L., Haynes, R.B., Guyatt, G.H., Tugwell, P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.
2. Fletcher, R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Epidemiología clínica. Barcelona: Ediciones Consulta; 1989.
3. Moreno A., Cano V., García M. Epidemiología clínica. 2ª ed. México: Interamericana. McGraw-Hill; 1994.
4. Brownson R.C., Remington P.L., Davis J.R. Chronic disease epidemiology and control. Baltimore: American Public Health Association; 1993.
5. Jenicek M., Cleroux R. Epidemiología. Principios-Técnicas-Aplicaciones. Barcelona: Salvat; 1987.
6. Barker D.J.P., Rose G. Epidemiología en la práctica médica 2ª Edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1992.
7. Alvarez Caceres R. El método científico en las ciencias de la salud. Las bases de la investigación biomédica. Madrid: Díaz de Santos; 1996.
8. Villagrasa F., Bañares J., Barona C., PLA E. El juicio pronóstico. En: Tratado de epidemiología clínica. Madrid: DuPont Pharma Madrid; 1995. p. 255-269.
9. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-2601. [[Medline](#)]
10. Goldman L., Feinstein AR. Anticoagulants and myocardial infarction. The problems of pooling, drowning and floating. Ann Intern Med 1979; 90: 92-94. [[Medline](#)]
11. Chalmers T.C., Matta R.J., Smith H Jr, Kunzler AM. Evidence of favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. N. Engl J Med 1977; 297: 1091-1096. [[Medline](#)]
12. Abramson J.H. Meta-analysis: a review of pros and cons. Public Health Rev 1991; 18: 1-47. [[Medline](#)]
13. Delgado Rodríguez M., Sillero Arenas M., Gálvez Vargas R. Metaanálisis en epidemiología (primera parte): Características generales. Gac Sanit 1991; 5: 265-272. [[Medline](#)]
14. Pita Fernández S. Análisis de supervivencia. En: Tratado de epidemiología clínica. Madrid: DuPont pharma Madrid; 1995. p.597-610.
15. Dawson S.B. Trapp R.G. Basic & Clinical Biostatistics. 2ª ed. New Jersey: Appleton & Lange; 1994.