

# ¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y EL CARCINOMA HEPATOCELULAR? CÓMO DEMOSTRARLO MEDIANTE LA GASTROENTEROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA.

Dres. Arturo Martí Carvajal, MD, MSc \*, Sergio Muñoz Navarro, PhD.\*\*

\*Unidad de Epidemiología Clínica, Departamento de Salud Pública 2, Universidad de Carabobo, Venezuela, \*\*Unidad de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

## RESUMEN

En la generación de evidencias que surgen del seguimiento de pacientes, obtenidas a partir de los estudios epidemiológicos, el riesgo relativo (RR) y el riesgo absoluto (RA) son expresiones que se utilizan para cuantificar la asociación entre un factor de exposición y un evento de salud. Sendas expresiones son de variables dicotómicas. Permiten establecer la intensidad y la dirección de la asociación a través de la obtención de la probabilidad de ocurrencia del evento para cada nivel del factor de exposición. El cálculo, su interpretación y sus aplicaciones son ejemplificados.

**Palabras clave:** Riesgo Relativo, Riesgo Absoluto, Cohorte, gastroenterología basada en la evidencia.

## SUMMARY

In epidemiology, relative risk and absolute risk are expressions of measuring of the association between binary variables. In a direct way, they allow to settle down, the intensity of the relationship and to describe the probability of damage for the exposure variable. Their applications are described.

**Key Words:** Relative Risk, Risk Ratio, Absolute Risk, Cohort, Evidence-based Gastroenterology.

## INTRODUCCIÓN

En la faena diaria de un investigador clínico, es habitual la indagación de evidencias válidas: búsqueda de la verdad. Una de tales pesquisas puede ser la demostración que dos variables se encuentren asociadas. Para ilustrar lo anterior, utilizaremos un estudio de la Gastroenterología, cuyo objetivo fue determinar la asociación, y su magnitud, entre la presencia del virus de hepatitis B (Variable de exposición) y el carcinoma hepatocelular (Variable de resultado).<sup>1</sup>

Los autores <sup>1</sup> decidieron que el diseño de cohorte prospectiva era el que mejor permitía responder la pregunta de investigación. Los sujetos sanos (sin carcinoma hepatocelular) fueron estratificados según presencia/ausencia del virus de hepatitis B. Este diseño se justifica porque suministra datos que permiten obtener la probabilidad de desarrollar el desenlace (riesgo), en un periodo dado, según la presencia/ausencia del factor de exposición <sup>2-3</sup> .

Si como riesgo entendemos la probabilidad de desarrollar un evento <sup>4</sup>, en un lapso dado, en este caso, cáncer hepatocelular, es lógico plantear, que en la investigación de Beasley y col., es posible determinar mediante unas medidas directas el riesgo de desarrollo del evento (cáncer hepatocelular); tales medidas son: el RR y el RA, este último es conocido también como diferencia de riesgo. Se les califica como directas porque cumplen con unos de los postulados de Bradford-Hill: la relación temporal entre la causa y el efecto. El RR se utiliza en los estudios de estirpe prospectiva, sean estos de tipo observacional (cohortes) o experimental (ensayos clínicos), donde la intención es determinar la probabilidad de desarrollo de un evento.

El diccionario de Epidemiología de Last <sup>4</sup> define RR como la razón de riesgo de la enfermedad entre los expuestos al riesgo entre los no expuestos. Esto es equivalente a decir, la razón de dos riesgos, lo que no es más que el cociente que resulta de dividir el riesgo de desarrollar el evento en el grupo expuesto entre el riesgo de desarrollar el evento en el grupo no expuesto.

La tabla 1 muestra los datos de la investigación de Beasley; quien estudió 22.707 masculinos de Taiwán, de manera prospectiva, desde noviembre 3 de 1975 hasta junio de 1978. En esta cohorte, el 81,6% tenía entre 40 y 59 años de edad. Como se puede observar, 3.454 personas eran portadores del virus de la hepatitis B (Expuestos al riesgo). Durante el seguimiento (29 meses), 41 personas desarrollaron cáncer hepatocelular (evento o variable de resultado), 40 de ellos pertenecían al grupo con el factor de exposición, mientras que un paciente del grupo no expuesto desarrolló la enfermedad. Con esta información se puede proceder al cálculo de las medidas directas de riesgo y de impacto epidemiológico.

TABLA 1. Asociación entre virus de la Hepatitis B y Cáncer Hepatocelular<sup>1</sup>

Cáncer Hepatocelular			
Exposici n (Virus de la Hepatitis B)	SI	NO	Totales
Sí	40(a)	3.414(b)	3.454
No	1 (c)	19.252(d)	19.253
<b>Totales</b>	41	22.666	22.707

Fuente: referencia bibliográfica # 1

Primero, se debe calcular el riesgo de los expuestos ( $a/(a+b)$ ), lo que equivale a dividir 40 entre 3.454, lo que resulta en 0,01158, que puede expresarse de una manera más coherente:  $1.158 \times 100.000$  personas. Luego, se determina el riesgo de los no expuestos ( $c/(c+d)$ ) cuyo resultado es 0,00005194 ó  $5,2 \times 100.000$ , que procede de dividir  $1/19.253$ . El RR se obtiene de la división del riesgo de los expuestos entre el riesgo de los no expuestos [ $(a/(a+b)) / (c/(c+d)) = 1.158/5,2$ ], lo que resulta un RR de 222,6  $\approx$  223.

Para determinar cuán preciso es el RR obtenido es necesario calcular el intervalo de confianza (IC). Dado que el RR no puede ser negativo y además posee una distribución diferente de la Normal (Gaussiana), con un rango entre 0 y el infinito (?), resulta necesario transformar a logaritmos los datos originales.<sup>5-6</sup> El logaritmo (log) del RR puede tomar cualquier valor y tener una distribución aproximadamente Normal, de esta manera se puede conocer el error estándar (EE) para el logaritmo del RR, paso necesario para el cálculo del IC. El EE del logaritmo del RR es estimado mediante el cálculo de la raíz cuadrada de las recíprocas de las cuatro frecuencias (a, b, c, d).

$$EE (\log RR) = \sqrt{((1/a - 1/(a+b)) + (1/c - 1/(c+d)))}$$

$$EE (\log RR) = \sqrt{((1/40 - 1/3.454) + (1/1 - 1/19.253))} = 1,0122542$$

El intervalo de confianza del 95% para el log de RR es obtenido mediante la fórmula:

- 1.- Extremo superior del IC95% =  $\log (RR) + 1,96 * EE (\log RR)$
- 2.- Extremo inferior del IC95% =  $\log (RR) - 1,96 * EE (\log RR)$

En el ejemplo, el log del RR (223) es 5.407 y el intervalo de confianza es  $5,407 \pm (1,96 \times 1,0122)$ , cuyo resultado es 3,423088 a 7,390912.

El próximo movimiento es buscar los antilogaritmos respectivos: el exponencial de 3,423088 corresponde a 30,66; mientras que el exponencial de 7,390912 corresponde a 1621, lo que significa que el intervalo de confianza del RR tiene los siguientes límites: 30,66  $\approx$  31 y 1.621.

## Interpretación del Riesgo Relativo

De manera global, el RR se interpreta como la cantidad de veces que tienen riesgo los individuos expuestos con respecto al grupo no expuesto. En el estudio que nos ocupa, el grupo portador de virus de la hepatitis B tiene 223 veces de desarrollar carcinoma hepatocelular con respecto al grupo no portador. Como en la mayoría de los casos se trabaja con muestras, el verdadero RR se encuentra en el intervalo de confianza calculado. De tal manera que en este caso, con una confianza del 95%, el verdadero RR se ubica entre 31 y 1.621. Expresado de otra manera sería, con un error de 5%, el verdadero RR se ubica entre 31 y 1.621.

Como se puede apreciar, los cálculos no son fáciles de realizar en la práctica médica diaria. Sin embargo, se han desarrollado una serie de programas computacionales; la figura No. 1 muestra los resultados del estudio mediante el uso del programa "Calculador en Epidemiología Clínica", desarrollado en la Unidad de Epidemiología Clínica de la Universidad de Carabobo, Venezuela.

En la interpretación del RR, las siguientes preguntas pueden ser útiles para ayudar al usuario en la explicación del RR: ¿Siempre el RR es

superior a 1? , ¿Qué sucede cuando el RR es inferior a 1? Si el RR es superior a 1, que puede llegar al infinito, el evento es muy probable que suceda.

Un RR igual a uno (1) indica que la probabilidad de desarrollar el evento, en los grupos comparados, es la misma; en consecuencia el factor de exposición y el evento de salud estudiado no están asociados. Por otro lado, un RR mayor a 1 indica que los sujetos del grupo expuesto tienen mayor probabilidad de desarrollar el evento en cuestión; por lo tanto, este factor de exposición es un factor de riesgo. Al contrario, un RR menor que uno indica que los sujetos expuestos tienen una menor probabilidad de desarrollar el evento, por lo que el factor estudiado se constituye en un factor de protección.<sup>5</sup>

La inferencia final se hace evaluando los intervalos de confianza para el RR. Si el intervalo de confianza incluye el valor 1, debe interpretarse como la ausencia de evidencias suficientes para sustentar que el factor de exposición estudiado se asocia con el evento. Si el límite inferior del intervalo supera al valor 1 se tiene evidencia que el factor de exposición es un factor de riesgo, mientras que si el límite superior del intervalo es menor que 1 se concluye que el factor es protector.

Hasta ahora se han descrito las características del RR, existe otra medida de riesgo ampliamente utilizada en epidemiología denominada Riesgo Absoluto, Diferencia de riesgo o Riesgo Atribuible.

Según Last<sup>4</sup>, RA es la probabilidad de enfermar que tienen los expuestos y que puede ser atribuida a la exposición. En el estudio de Beasley indicaría cuánto contribuye el virus de la hepatitis B en la producción de cáncer hepatocelular entre los que están expuestos.

El RA resulta de la diferencia entre el riesgo de los expuestos y el riesgo de los no expuestos. Este estudio mostró que el riesgo para desarrollar cáncer hepatocelular que se puede atribuir al virus de la hepatitis B es como sigue: el RA es igual a 1.152,8 (1.158 x 100.000 personas - 5,2 x 100.000 personas). Es decir, que el riesgo de cáncer hepatocelular en esa población atribuible al virus de la hepatitis B es 1.153. Ello pudiera interpretarse también como el exceso de riesgo que poseen los individuos expuestos.

¿Cuál es el impacto epidemiológico del cálculo de los indicadores mencionados? ¿En cuánto se reduciría el riesgo de cáncer hepatocelular si se eliminara la exposición al virus de la hepatitis B? ¿Cuál es el beneficio clínico de estas mediciones? Estas interrogantes se pueden responder mediante el cálculo de otras medidas.

Una de ellas es la Fracción Etiológica (FE).

$$FE = (I_e - I_{Ne}) / I_e \text{ que es equivalente a } FE = (RR - 1) / RR$$

Donde  $I_e$  significa la Incidencia en los Expuestos, mientras que  $I_{Ne}$  es la incidencia en los no expuestos.

En la figura 1 se observa que la FE es 97,12% (IC95% 96,57% a 97,68%). Eso significa que los casos de cáncer hepatocelular pueden reducirse en 97% si se elimina la exposición al virus.

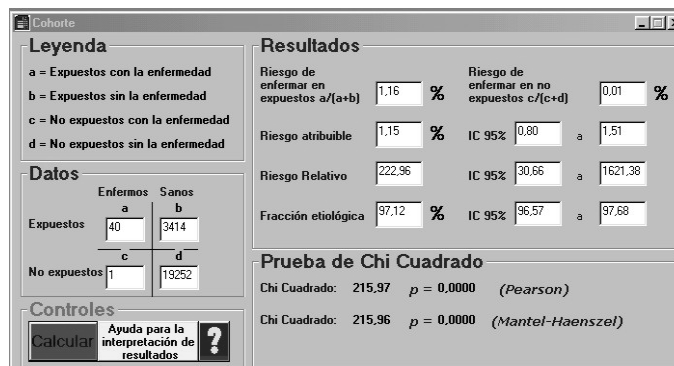


Figura 1. Determinación del Riesgo Relativo de la asociación entre Carcinoma Hepatocelular y Virus de la Hepatitis B, mediante el Calculador en Epidemiología Clínica .

En vista que en nuestro ejemplo la prevalencia de exposición al virus fue de 15,2% (3.454/22.707), es posible calcular otra medida de impacto conocida como Riesgo Atribuible en la Población (RAP). Ésta se determina multiplicando el riesgo atribuible o absoluto por la prevalencia de exposición.

$RAP = 1.152,8 * 0,152 = 175$ , lo que se interpreta como el exceso de riesgo en la población asociado con la infección por hepatitis B. En la práctica médica diaria, el RA puede ser utilizado para obtener el llamado "Número de Pacientes a Tratar" o NNT (Por sus siglas en inglés). El NNT se obtiene mediante el cálculo de la inversa del RA, y suministra una idea del beneficio clínico del tratamiento<sup>7-8</sup>. Explicar en detalles esta última va más allá del objetivo que nos ocupa. Además, dada la naturaleza de la pregunta de investigación, no sería lógico cuantificar el NNT de un estudio que no es un ensayo clínico.

En síntesis, la medición directa del riesgo suministró una información valiosa para la práctica gastroenterológica en la era de la atención en salud basada en evidencias cuando demostró de manera fehaciente que el virus de la hepatitis B se asocia con el carcinoma hepatocelular y que se puede reducir la incidencia de cáncer hepatocelular en 97% si se elimina la exposición viral. SIllo se puede realizar a través de la prevención primaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;Nov 21;2(8256):1129-1133.
- 2.- Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau LA, Ware JH. *Biostatistics in clinical medicine*. McGraw-Hill, 3d ed, 1994.
- 3.- Elwood M. *Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials*. Oxford University Press, Second Edition, New York, 2000.
- 4.- Last J. *Dictionary of Epidemiology*. Oxford University Press, 1995. New York.
- 5.- Lachin JM. *Biostatistical Methods: Assessment of Relative Risks*. Wiley. New York, 2000.
- 6.- Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ (eds). *Statistics with confidence*. 2nd. Ed. British Medical Journal, Bristol. 2000.
- 7.- Martí A. El Número de Pacientes a Tratar: la cuantificación del beneficio clínico del tratamiento en la era de la Medicina basada en la Evidencia. *SALUS* 2002;6:7-12.
- 8.- Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM*. (eds). 2nd. Ed. Churchill Livingstone. China, 2000.

Para cualquier información o separata contactar a el:  
 Dr. Arturo Martí Carvajal. Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.  
**E-mail:** ajmc54@cantv.net  
 Fecha de Recepción Sep. 2005- Fecha de Revisión Feb. 2006- Fecha de Aprobación. Abr. 2006