Gac Méd Caracas 2015;123(1):30-45

# Las distribuciones de probabilidad más comúnmente utilizadas en la investigación clínica

Dr. José Miguel Avilán Rovira

Individuo de Número

**RESUMEN**

*El presente artículo completa el estudio del uso y comprensión de la epidemiología, la estadística y las probabilidades en las decisiones médicas, se estudian las distribuciones de probabilidad más comúnmente utilizadas en la clínica, tales como: la Binomial, la prueba de Poisson, la prueba de Fisher – Irwin – Yates. Las distribuciones son definidas mediante ejemplos prácticos, para comprender su uso e importancia dentro del proceso de decisión clínica.*

**SUMMARY**

*This article supplements the study for using and understanding the epidemiology, statistics and probabilities in the medical decisions. It covers the distributions most frequently used in the clinical frame, such as: the Binomial, Poisson test, Fisher-Irwin-Yates test. Distributions are defined by practical examples in order to understand their use and importance within the clinical decision process.*

Como una introducción a esta aplicación de las probabilidades en medicina describiremos varias pruebas estadísticas elementales, con el fin de mostrar la forma como se aplican en la práctica, resolviendo problemas sencillos.

## 1. Prueba de la binomial

Comenzamos por esta prueba por varias razones. En primer lugar por referirse a las variables nominales dicotómicas, binomiales o binarias, que son las más sencillas. Corresponden al primer nivel de medición. Como lo indica su denominación, su medición se hace con un nombre que solo tiene dos categorías: el evento está presente o no lo está. Por ejemplo: enfermo, no enfermo; positivo, negativo; hombre, mujer, etc. De este tipo de variable nos interesa la frecuencia con la cual ocurren los eventos: cuantos enfermos, cuantos positivos, cuántos hombres o mujeres.

Para el cálculo de las probabilidades de la ocurrencia de las frecuencias de los eventos nos basamos en el modelo más sencillo: el modelo probabilístico binomial o binario.

### Para ser prácticos lo haremos con un ejemplo

Supongamos que un profesor quiere conocer la probabilidad de llegar tarde de sus alumnos.

El evento observado es binomial: ocurre o no ocurre. Se llega tarde o se llega temprano.

De la observación en muchos cursos, por varios años, ha llegado a la conclusión que la probabilidad de llegar tarde ha sido 0,2. Esta es la probabilidad previa, del evento que nos interesa y la cual designaremos de ahora en adelante, con la letra "p" minúscula.

Es decir, que la probabilidad de llegar temprano en el mismo período fue de 0,8. Esta es también una probabilidad previa, que designaremos de ahora en adelante con la letra "q" minúscula ("q"= 1-"p"), que corresponde al evento que no nos interesa.

Estos dos eventos complementarios son los que algunos denominan como "éxito" y "fracaso", palabras derivadas de las primeras aplicaciones de las probabilidades en los juegos de azar. Preferimos no usarlas pues su significado puede confundir. Si

Agradecimiento. El Comité Redactor agradece al Dr. Mariano Fernández S (Asesor Estadístico de la Revista Gaceta Médica de Caracas) por la revisión del manuscrito, preparación del resumen y actualización de las referencias bibliográficas.

las aplicáramos en este ejemplo, llegar tarde (evento que nos interesa), sería el "éxito".

Ahora bien, la probabilidad que desea calcular el profesor es la de que 2 alumnos lleguen tarde, o 1 alumno llegue tarde o que ninguno (0) llegue tarde. A esta probabilidad calculada por el método que estamos enseñando, la distinguiremos con la letra mayúscula "P".

Asumamos que el profesor escoge 3 alumnos al azar, que llamaremos A, B y C.

Estos alumnos deben venir independientemente a la clase. No deben venir los 3 en un vehículo, porque existiría dependencia en su forma de llegar.

Al tener 3 alumnos resulta fácil describir los eventos posibles a ocurrir: o ninguno llega tarde, uno llega tarde, dos llegan tarde o todos 3 llegan tarde. Esto es lo que en la jerga estadística se conoce como "espacio muestral".

Este número de veces constituye la "frecuencia" con la cual ocurren los eventos y cuya probabilidad es la que nos interesa calcular.

El procedimiento se describe en el cuadro siguiente:

### Procedimiento intuitivo del cálculo de las probabilidades binomiales

| x | | | P |
|---|---|---|---|
| 0 | | $(0,8)\,(0,8)\,(0,8) = (0,8)^3 =$ | 0,512 |
| 1 | **3** | $(0,2)\,(0,8)\,(0,8) = \mathbf{3}(0,2)\,(0,8)^2 =$ | 0,384 |
| 2 | **3** | $(0,2)\,(0,2)\,(0,8) = \mathbf{3}(0,2)^2(0,8) =$ | 0,096 |
| 3 | | $(0,2)\,(0,2)\,(0,2) = (0,2)^3 =$ | 0,008 |
| | | | 1,000 |

La explicación es la siguiente. En la columna de las "x" encontramos todos los posibles eventos que pueden ocurrir. Es decir, las frecuencias de que "ningún alumno (0) llegue tarde", de que "1 alumno llegue tarde", de que "2 alumnos lleguen tarde" y de que "3 alumnos (o todos) lleguen tarde".

En la columna de las "P" se presentan las probabilidades de cada uno de los eventos. Esta probabilidad varía entre 0,512 para "ningún alumno (0) llegue tarde" y 0,008 para que "3 alumnos (o todos) lleguen tarde".

En el espacio intermedio de estas dos columnas se presenta la forma de calcular las probabilidades de cada evento.

- Así, si en el evento "(0)" ningún alumno llegó tarde, quiere decir que los 3 (o todos) llegaron temprano. En consecuencia, la probabilidad previa a utilizar es 0,8. Como cada alumno llega a clase de forma independiente, la probabilidad conjunta es el resultado de la multiplicación de las tres probabilidades individuales. O bien $(0,8)^3$.

  Esta es la probabilidad más alta de todos los eventos. **Pregunta 1.** ¿Por qué?
- En el evento "(1)" solo un alumno llegó tarde. Luego, los otros 2 llegaron temprano. Queda claro entonces que la probabilidad se obtendría multiplicando (0,2) x $(0,8)^2$, cuyo resultado es 0,128. Pero recordemos que los alumnos son A, B y C. ¿Quién de los 3 llegó tarde? Pudo haber sido A o B o C. De suerte pues, que el evento puede ocurrir de **3** maneras distintas. En consecuencia, se debe multiplicar 0,128 x **3.**
- Consideramos que el cálculo de la probabilidad de los eventos "(2)" y "(3)", queda automáticamente explicada, porque el "(2)" es similar al "(1)", con la diferencia que en este caso un alumno llegó temprano y los otros dos llegaron tarde. Este evento también puede ocurrir de 3 maneras distintas, pues quien llegó temprano pudo haber sido A o B o C. En cuanto al evento "(3)" es similar al evento "(0)", con la diferencia de que todos los alumnos llegaron tarde.
- Es importante informar que los eventos "(0)" y "(3)" ocurren de una sola manera, porque en el primero todos los alumnos llegan temprano y en el "(3)" todos llegan tarde. El número **3** que nos indica las formas o maneras como pueden ocurrir los eventos (1) y (2), se denomina en la jerga estadística coeficiente. En los eventos "(0)" y "(3)" el coeficiente sería 1, por lo cual se omite.

  La probabilidad más baja de todos los eventos es la del evento "(3)".**Pregunta 2.** ¿Por qué?

Finalmente, la prueba de que las probabilidades están bien calculadas es que su sumatoria es igual a la unidad. Esto se debe también a que el espacio muestral es el correcto, pues esos 4 eventos son los únicos que pueden ocurrir.

En la jerga estadística el máximo valor que toma la variable, en la distribución binomial se denomina con la letra mayúscula "N", en este ejemplo, 3. (No confundir con el coeficiente, que ya explicamos lo que significa).

## 1.1. Descripción de la distribución binomial

Resumimos a continuación las probabilidades calculadas en el cuadro mostrado en la columna izquierda de esta página:

| x | P |
|---|---|
| 0 | 0,512 |
| 1 | 0,384 |
| 2 | 0,096 |
| 3 | 0,008 |

Esta es una distribución de probabilidades, que como corresponden a las frecuencias de eventos de tipo nominal dicotómico, constituye un ejemplo de distribución binomial o binaria.

Los valores 0, 1, 2 y 3 corresponden a una variable numérica discreta, los cuales identifican el número de veces que los alumnos llegan tarde. ¿Qué miden? ¿Cuáles son las unidades? Alumnos que llegan tarde.

Los lectores pueden comprobar que esta distribución es similar a las distribuciones de frecuencias a las cuales debe estar ya acostumbrado. Observe que no todas las probabilidades son iguales, hay eventos que ocurren con mayor frecuencia relativa que otros. No todos los eventos ocurren con la misma intensidad.

Ahora bien, debemos recordar que las probabilidades son "frecuencias relativas", pues decidimos adoptar la definición "frecuentista". Reléase el punto **1.1** en la página 18.

Para describir esta distribución calcularemos su medida de tendencia central, su medida de dispersión y su medida de asimetría.

Repasaremos el cálculo de una **media aritmética** y de una **desviación estándar,** con los datos de la distribución binomial, el cual presentamos a continuación.

| x | P | Px | x-0,6 | $(x-0,6)^2$ | $P(x-0,6)^2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 0,512 | 0,0 | -0,6 | 0,36 | 0,18432 |
| 1 | 0,384 | 0,384 | 0,4 | 0,16 | 0,06144 |
| 2 | 0,096 | 0,192 | 1,4 | 1,96 | 0,18816 |
| 3 | 0,008 | 0,024 | 2,4 | 5,76 | 0,04608 |
| | 1,000 | 0,600 | | | 0,48000 |

Como se recordará, cuando los datos están agrupados en clases, como es este el caso, para calcular la **media aritmética** se multiplica el valor de la variable por su frecuencia relativa, en este caso, la probabilidad, Es decir, Px, cuya sumatoria es 0,6. Para obtener la media dividimos por la sumatoria de P=1,0. Luego el valor de la media sería 0,6 alumnos que llegan tarde. **Pregunta 3.** ¿Qué significa?

Para el cálculo de la **desviación estándar**, debemos calcular los desvíos de cada valor de la variable con respecto a su media. Es lo que se presenta en la columna x-0,6. Estos desvíos se elevan al cuadrado (para eliminar los signos), los cuales se presentan en la columna $(x-0,6)^2$. Finalmente, estos valores al cuadrado se multiplican por su frecuencia relativa o P, cuyos resultados se presentan en la columna $P(x-0,6)^2$. Su sumatoria es 0,48.

La **varianza** sería 0,48/1,0=0,48 alumnos que llegan tarde al cuadrado. Para convertir estas unidades a las originales, le extraemos la raíz cuadrada a 0,48, que es aproximadamente 0,69 alumnos que llegan tarde. Esta sería la desviación estándar. **Pregunta 4.** ¿Qué significa?

### 1.2. Media aritmética, desviación estándar y grado de asimetría de la distribución binomial

Una vez calculadas la medida de tendencia central (media aritmética) y la medida de dispersión (desviación estándar), debemos informarles que existe un método mucho más sencillo para su cálculo.

En efecto, multiplicando el máximo valor de la variable (N=3) por la probabilidad previa del evento que nos interesa (p), es decir: Np=(3)(0,2)=0,6

Es por ello que el símbolo de la media aritmética en la distribución binomial es **Np.**

Para el cálculo de la varianza basta multiplicar Np por q= (0,6)(0,8)=0,48.

Es por ello que el símbolo de la varianza en la distribución binomial es **Npq** y el de la desviación típica, su raíz cuadrada $\sqrt{\mathbf{Npq}}$= $\sqrt{0,48}$=0,69..

¿Por qué entonces realizamos el cálculo de ambas medidas con el procedimiento largo en el aparte **1.1** (página 31) Sencillamente para mostrar la equivalencia de los dos procedimientos y para que se entienda claramente que los resultados corresponden a una media aritmética y una desviación estándar comunes y corrientes.

Otra medida a calcular con los datos de la distribución binomial es su **grado de asimetría.** Recordamos que las distribuciones pueden ser simétricas o asimétricas. Las asimétricas a su vez pueden ser positivas o negativas (véase ilustración anexa).

Para calcular la asimetría, basta dividir **q-p/**$\sqrt{\mathbf{Npq}}$= (0,8)-(0,2)/0,69=0,87.

Nos permitimos recordar que el grado de asimetría de una distribución de frecuencias varía entre (-1) y (+1). Cuanto más cerca de (-1) esté el valor del grado, más asimétrica negativa es la distribución. Al contrario, cuanto más cerca de (+1) esté el valor del grado, más asimétrica positiva es la distribución. Cuanto más se acerca el valor del grado a **cero,** menos asimétrica será la distribución.

El valor 0,87 es positivo y muy alto pues está muy cerca de (+1).

En esta distribución binomial la asimetría es positiva, pues **q>p.**

Si por el contrario, **q<p**, el resultado habría sido negativo, es decir, correspondería a una distribución asimétrica negativa.

Finalmente, si **p=q**, el grado de asimetría sería **0**, es decir, la distribución sería perfectamente **simétrica.**

### 1.3. ¿Cómo se calculan las probabilidades binomiales en la práctica?

El procedimiento intuitivo descrito en el **aparte 1.2.** es muy sencillo y fácil de entender, pero se volvería muy complicado a medida que aumenta el número de eventos.

Por consiguiente, basadas en el conocido teorema del binomio de Newton, se dispone de fórmulas largas y abreviadas para el cálculo de las probabilidades binomiales, que la mayoría de los lectores recordará de sus matemáticas de secundaria.

Para cualquier valor de x, N y p, la fórmula larga es $P(x)=NCx\ (p)^x(1-p)^{N-x}$, donde (1-p)=q y NCx es una de las fórmulas de combinatoria para calcular el coeficiente. O sea, de cuantas maneras se combinaría N si se toman grupos de tamaño x. Para su cálculo se recurre a los factoriales: NCx= N**!**/x**!**(N-x)**!** (Recordar que factorial de 3=3**!**=3x2x1).

Las fórmulas abreviadas pueden usarse en sentido ascendente (de 0 a N) o descendente (N a 0). Todo depende del valor del cual se disponga primero: 0 o N. Esta P se calcula con la fórmula larga anterior.

Calculada la P de 0, para las P de 1 a N, la fórmula es: P(x+1)=P(x)(p/q)(N-x/x+1). Calculada la P de N, para las P de N-1 a 0, la fórmula es: P(x-1)=P(x)(q/p)(x/(N-x)+1)

Afortunadamente se dispone de **tablas de probabilidades binomiales**, en las cuales solo basta leer los valores de las probabilidades que nos interesen. Practique ubicando en la tabla que adjuntamos los valores de las probabilidades del ejemplo de los alumnos que llegan tarde.

**Pregunta 5.** Calcule las probabilidades de que "ningún (0) alumno llegue temprano",

"(1) alumno llegue temprano", "(2) alumnos lleguen temprano" y "(3) o todos los alumnos lleguen temprano". Recuerde que en este caso la probabilidad previa es 0,8.

### 1.4. Ejemplo de aplicación de la prueba binomial en medicina

Como es conocido por todos, cuando se quiere evaluar la eficacia de un nuevo medicamento o una nueva vacuna, por razones éticas, su primer ensayo se realiza en el modelo animal donde mejor se reproduce la enfermedad para la cual se indicará el medicamento en ensayo. Es lo que algunos llaman estudio preclínico.

Su objetivo será conocer la eficacia del medicamento o vacuna y en especial, su tolerancia, es decir, si no produce daño, si no provoca reacciones adversas. Es solo si resulta eficaz y se demuestra su inocuidad, que se procederá a ensayar en seres humanos.

Dado que los resultados en animales no siempre son extrapolables a los seres humanos, se impone un ensayo en una muestra de personas con la enfermedad (o sanas susceptibles de padecerla si se trata de ensayar una vacuna), que serán rigurosamente observadas para verificar los efectos del nuevo producto.

Este nuevo ensayo es conocido por algunos como estudio clínico inicial. Otros denominan a esta etapa "fase I".

Por lo regular se trata de voluntarios y su número es relativamente pequeño. Es por ello que no siempre será representativo de la población en su conjunto.

Si estos dos pasos demuestran eficacia e inocuidad del producto, se procederá a los ensayos clínicos formales.

Asumamos que se ha realizado un estudio preclínico para una vacuna contra la influenza y su resultado ha sido satisfactorio. Es decir, en los animales vacunados ocurrió un número inferior al número esperado de casos y en los animales que no enfermaron se demostraron anticuerpos específicos. No se registraron eventos adversos.

Es solo entonces cuando podemos pasar al estudio clínico inicial. El resultado lo analizaremos con la prueba binomial.

En la localidad donde se realiza la experiencia, la influenza ocurre con una prevalencia del 60 %.

Supongamos que contamos con 10 voluntarios, todos susceptibles, pues no han padecido la enfermedad y en ellos no fue posible detectar anticuerpos protectores.

Dados los resultados satisfactorios del estudio preclínico, lo más probable esperar en el ensayo en los voluntarios es eficacia y tolerancia. Es decir, puede predecirse que el resultado ocurrirá en el sentido favorable.

Para anticiparnos al análisis de los resultados planificamos los 5 pasos siguientes:

1) Hipótesis nula: x=Np
2) Hipótesis alternativa: x<Np
3) P a calcular: ≤x
4) Nivel de significancia: 0,05
5) Decisión: Si P ≤ 0,05 se rechaza la hipótesis nula
   Si P > 0,05 no se rechaza hipótesis nula

A continuación una breve explicación de cada uno de los pasos.

- En estadística se plantea siempre al comienzo una hipótesis de nulidad, que quiere decir que la relación que se investiga no existe, es nula. En este caso la expresamos con la igualdad estadística entre la frecuencia (x) con que ocurre el hecho y la frecuencia "esperada" si no se hubiese vacunado o la vacuna fuese ineficaz. Por ello esta frecuencia sería igual estadísticamente a la media aritmética de la distribución binomial o Np.
- Toda hipótesis nula tiene al menos una hipótesis alternativa, que generalmente es la que esperan los investigadores verificar. En este ejemplo, como los resultados del "estudio preclínico" fueron satisfactorios, esperamos que la frecuencia de quienes no respondan a la vacuna sea menor que la media esperada. De allí que se afirme que x<Np. Se trata de una hipótesis de un lado o de un extremo.
- Entonces, la P a calcular es la de todos los eventos menores a x. Por esto se afirma que la P será ≤x. ¿Porqué "todos los eventos menores a x" y no solamente de "x"? Recuerde la demostración de esta decisión.
- El nivel de significancia más comúnmente usado en el ensayo de hipótesis estadísticas es el del 0,05. ¿Por qué? Recuerde las dos colas de la curva normal.
- La decisión no necesita explicación. Obsérvese que en realidad los resultados podrían ser 3: <0,05, =0,05 y >0,05. Sin embargo, la segunda posibilidad es tan poco probable que se prefiere unir a la primera. Se reducen así los resultados a 2.

  Es decir: ≤0,05 y >0,05.

  Una vez planteadas las hipótesis es cuando se realiza la experiencia, en este caso la vacunación de los 10 voluntarios susceptibles y se procede a su observación rigurosa en el tiempo. Se asume que existen las probabilidades suficientes en la localidad, para que los voluntarios susceptibles vacunados entren en contacto con el virus circulante de la influenza. Si la vacuna fuese ineficaz, la frecuencia "esperada" sería: 10(0,6)=6.

Ocurrido el tiempo que se considere suficiente, se procede a contar el número de voluntarios enfermos, si los hubo.

Asumamos que esta frecuencia fue 2. La P a estimar sería la de 0,1 y 2. Al leer en la tabla de probabilidades binomiales podemos constatar que la P(0) es 0,0001 y la P(1) es 0,0016 y la P(2) es 0,0106.. Su sumatoria es P=0,0123.

Esta es la P asociada a la diferencia observada entre 2 enfermos registrados y los 6 que se esperaban.

De acuerdo con la regla de decisión adoptada, P es menor que 0,05. Se rechaza la hipótesis nula de no diferencia y los resultados apoyan la hipótesis alternativa.

En otras palabras, la vacuna resultó eficaz.

Esta decisión es un ejemplo de DECISIÓN ESTADÍSTICA, diferente a la DECISIÓN ARITMÉTICA que habíamos usado hasta ahora.

### 1.5. Prueba de la binomial en un estudio preclínico

Asumamos ahora que debemos evaluar los resultados del estudio preclínico, es decir, el realizado en los animales.

A diferencia del estudio clínico inicial descrito en **1.4**, donde se disponía de información previa confiable sobre los resultados del estudio preclínico, al comienzo de los ensayos no se tiene información alguna.

En consecuencia, la planificación de los 5 pasos debe ser modificada de la manera siguiente

1) Hipótesis nula: x=Np
2) Hipótesis alternativa: (x<Np U x>Np) o también: x≠Np
3) P a calcular: (≤x U ≥x)
4) Nivel de significancia: 0,05
5) Decisión: Si P ≤ 0,05 se rechaza la hipótesis nula
   Si P > 0,05 no se rechaza hipótesis nula

Explicaremos los pasos 2 y 3, que son los que se han modificado. Siguen pendientes las explicaciones que hemos prometido para más adelante, cuando los lectores hayan progresado en sus conocimientos. Por ahora se siguen las reglas como actos de fe.

- En el estudio preclínico no se sabe si con la vacunación ocurrirán menos o más enfermos que la media esperada (Np). En consecuencia la frecuencia "x" puede ser menor o mayor que Np. (Recordamos que el significado del símbolo "U" es "o"). La hipótesis alternativa en este caso puede ocurrir en dos sentidos: favorable "o" desfavorable, si la frecuencia de quienes no responden a la vacuna es menor o mayor a Np.
- En consecuencia la P a calcular puede ser la de todos los eventos iguales o menores a "x" "o" la de todos los eventos iguales o mayores a "x". Es todo lo que podemos predecir. Cuando contamos el número de quienes no respondieron a la vacuna, el número de enfermos, tendremos la certeza si fue menor o mayor a Np. Es una hipótesis de dos lados o de dos extremos.
- Ahora bien, si por ejemplo, el número de enfermos es menor que "x", la P de las frecuencias de los eventos iguales o menores a "x" se compara con 0,025. ¿Por qué? Por el tipo de predicción que habíamos hecho, pues se desconoce en que dirección ocurrirá el evento. Por supuesto, lo mismo procede si el número de enfermos hubiera sido mayor que "x". Nótese que el nivel de significancia es 0,025x2=0,05.
- Cuando la "p" previa es $\neq 0{,}5$ como este caso, la distribución binomial es asimétrica. Si la "p" previa es 0,5, la distribución es simétrica y la $P \leq x$ (o la $P \geq x$) puede duplicarse y compararse con 0,05.

Una vez planteadas las hipótesis es cuando se realiza la experiencia, en este caso la vacunación de 8 animales susceptibles y se procede a su observación rigurosa en el tiempo. Se asume que la probabilidad, para que los animales vacunados entren en contacto con el virus circulante de la influenza, es suficientemente alta en la localidad.

Ocurrido el tiempo que se considere suficiente, se procede a contar el número de animales enfermos, si los hubo.

Asumamos que esta frecuencia fue 1. La P a estimar sería la de 0 y 1 .Ya sabemos leerlas en la tabla de probabilidades binomiales La "p" previa sigue siendo 0,6. En consecuencia esperamos que en el promedio se enfermen: 8x0,6=4,8 ($\approx$5) animales, si la vacuna fuese ineficaz.

Podemos constatar que la $P(0) + P(1) = 0{,}0007 + 0{,}0079 = 0{,}0086 < 0{,}025$.

Esta es la P asociada a la diferencia observada entre 1 animal enfermo ocurrido y los 6 que se esperaban.

De acuerdo con la regla de decisión adoptada, P es menor que 0,025. Se rechaza la hipótesis nula de no diferencia y los resultados apoyan la hipótesis alternativa. En otras palabras, la vacuna resultó eficaz.

Esta decisión es otro ejemplo de DECISIÓN ESTADÍSTICA, diferente a la DECISIÓN ARITMÉTICA que habíamos usado en el pasado.

**Pregunta 6.** Supongamos que en lugar de 8 animales en el estudio preclínico, hubiésemos vacunado 4 animales. La probabilidad previa sigue siendo 0,6.

Después de la observación posterior a la vacunación durante el tiempo requerido, no se enfermó ninguno de los animales. ¿Podemos decir que la vacuna fue eficaz?

**Pregunta 7.** Con los mismos datos de la pregunta anterior, ¿cuál sería el mínimo de animales a vacunar para decidir que la vacuna fue eficaz?

### 1.6 ¿Cuándo utilizar la prueba de la binomial?

Repasando los ejemplos resueltos en los apartes que preceden, podemos observar que el cálculo de probabilidades binomiales se ha utilizado para decidir estadísticamente sobre la frecuencia con la cual ha ocurrido un evento de una variable nominal dicotómica.

Hemos ilustrado la aplicación con animales o voluntarios susceptibles que se vacunan y responden enfermándose o no y con alumnos que llegan tarde o temprano. Como el lector puede inferir fácilmente, los ejemplos de variables nominales dicotómicas abundan en medicina: curado o no curado, mejorado o no mejorado, muerto o vivo, sano o enfermo, hombre o mujer, complicado o no complicado, estable o inestable, parto normal o cesárea, alto o bajo, gordo o flaco, ...y tantos otros.

Observamos también que utilizamos un solo grupo de animales, voluntarios o alumnos. Es decir, se aplica en un grupo único, sin controles. Los eventos que ocurren en este grupo se comparan con lo que hubiera ocurrido, sí los eventos se produjeran con la probabilidad previa. Es lo que en general hemos denominado lo esperado.

Obsérvese que se presume que la probabilidad previa permanece constante, no varía, mientras se realiza la experiencia. Esto es lo que algunos llaman un control histórico. Se asume que los eventos ocurrirán en el único grupo de ensayo, con la misma probabilidad que se presentaron en el pasado.

En el ejemplo de los alumnos que llegan tarde o temprano solamente observamos los eventos que ocurren en el grupo único seleccionado. En los ejemplos de los animales o los voluntarios susceptibles, observamos los eventos que ocurren después de una intervención, en este caso la vacunación. En ambos casos hablamos, sin embargo, de experiencia. En algunos tratados se les ha llegado a denominar experimentos.

El número de experiencias a realizar se fija de antemano. Por ejemplo, se planeó observar a 3 alumnos o se aplica la vacuna en 8 animales. Este número será el máximo valor de la variable, es decir, de la frecuencia con la cual ocurrirá el evento que nos interese. Como ya se señaló se designa con la letra N mayúscula.

Por lo regular, se aplica en grupos pequeños de 10 a 15 observaciones. Cuando tanto el producto de Np como de N(1-p) es ≥5, las probabilidades coinciden con las obtenidas con la distribución normal, como se recordará.

En los ejemplos no siempre Np y N(1-p) son ≥5, por lo cual está indicada la binomial.

En efecto, 10(0,6)=6, pero 10(0,4)=4. También 8(0,6)=4,8 y 8(0,4)=3,2

El primero en realizar este tipo de experiencias fue Jacob Bernouilli (1654-1705), miembro de una famosa familia de matemáticos suizos. Por eso la distribución binomial algunos la llaman distribución de Bernouilli.

Sus trabajos fueron publicados *postmortem* por sus familiares, en el primer tratado conocido de cálculo de probabilidades: "Ars Conjectandi", en 1713 (1).

En la página 224 del texto, cuando discutía el cálculo de las probabilidades de casos estériles y fértiles, puede leerse su propuesta: "*For it should be presumed that a particular thing will occur or not occur in the future as many times as it has been observed, in similar circumstances, to have occurred or not occurred in the past*" (1).

## RESPUESTAS

**1**. Si ninguno de los alumnos llega tarde, todos 3 llegarían temprano. Como la probabilidad previa de llegar temprano es mucho más alta que la de llegar tarde, los 3 alumnos llegarían temprano, con una probabilidad de 0,8 cada uno.

**2**. Si todos los alumnos llegan tarde, ninguno de los 3 llegaría temprano. Como la probabilidad previa de llegar tarde es mucho más baja que la de llegar temprano, los 3 alumnos llegarían tarde, con una probabilidad de 0,2 cada uno.

**3**. Si la frecuencia de llegar tarde no hubiera variado entre en 0 y 3 alumnos, es decir, si fuera la misma, esta sería de 0,6 alumnos que llegan tarde.

**4**. En el promedio, cada valor de la variable (0,1, 2 y 3), se diferencia de su media (0,6) en 0,69 alumnos que llegan tarde.

**5**. Aplicando el procedimiento intuitivo del cálculo de las probabilidades binomiales, descrito en la página 31, tenemos:

| x | | | P |
|---|---|---|---|
| 0 | | $(0,2)\ (0,2)\ (0,2) = (0,2)^3 =$ | 0,008 |
| 1 | **3** | $(0,2)\ (0,2)\ (0,8) = \mathbf{3}(0,2)^2\ (0,8) =$ | 0,096 |
| 2 | **3** | $(0,2)\ (0,8)\ (0,8) = \mathbf{3}(0,2)(0,8)^2 =$ | 0,384 |
| 3 | | $(0,8)\ (0,8)\ (0,8) = (0,8)^3 =$ | 0,512 |
| | | | 1,000 |

- Si ningún alumno llegó temprano, todos llegaron tarde. Por tanto, la P del evento "0 alumnos llegaron temprano", es la misma de "3 alumnos llegaron tarde".
- Si un alumno llegó temprano, dos llegaron tarde. Por tanto, la P del evento "1 alumno llega temprano", es la misma de "2 alumnos llegaron tarde".
- Si dos alumnos llegaron temprano, uno llegó tarde. Por tanto, la P del evento "2 alumnos llegaron temprano", es la misma de "1 alumno llegó tarde"
- Finalmente, si los 3 alumnos llegaron temprano, ninguno llegó tarde. Por tanto la P del evento "3 alumnos llegaron temprano", es la misma de "0 alumnos que llegan tarde".

En la práctica, para leer en este caso directamente las probabilidades en la tabla de las probabilidades binomiales, como 0,8 no figura en la tabla, buscamos su probabilidad complementaria (1-p)=0,2 y ubicamos las P de los eventos, leyendo de abajo hacia arriba. Es decir, leemos al revés las P de la columna encabezada por 0,2.

**6**. Leyendo en la tabla observamos que la P(0)=0,0256, que es mayor que 0,025.

De acuerdo con la regla de decisión adoptada, no se puede rechazar la hipótesis nula.

En este caso, la vacuna no resultó eficaz. A pesar de que ningún animal se enfermó.

Por supuesto, en una situación como la descrita, valdría la pena intentar con una muestra mayor de animales. .

**7**. En la tabla de probabilidades binomiales podemos leer que con al menos una N=5, la P(0)=0,0102<0,025.Con al menos 5 animales se puede verificar que la vacuna resultó eficaz.

## 2. Prueba de Poisson

La prueba conocida con el nombre del matemático francés que la ideó, Siméon Denis Poisson, (1781-1840), está basada en la distribución de probabilidades de Poisson.

Esta distribución de probabilidades, es una simple extensión de la distribución binomial.

En efecto, se aplica en el cálculo de las probabilidades de las frecuencias con las que ocurren eventos de una variable nominal dicotómica. ¿Cuál es la diferencia? Que la probabilidad previa, "p" es muy pequeña y el número de observaciones, "N" es muy grande. Algunos la conocen como la distribución de los eventos raros.

Por eso en la jerga estadística se describe como: el límite hacia el cual tiende la distribución binomial, cuando "p" tiende a cero y "N" tiende al infinito.

Sí "p" tiende a cero, 1-"p" tiende a la unidad.

Así por ejemplo, mientras "p" en la distribución binomial tiene valores como 0,1 o 0,5 o 0,8, en la de Poisson, serían de 0,0001 o 0,0005 o 0,0008. Mientras "N" tiene valores entre 10 y 15 en la binomial, en la de Poisson, serían de 300, 500 o más.

Por supuesto, la media aritmética de la distribución es Np, pero Poisson para distinguirla de la media de la distribución binomial, la designó con la letra griega *lambda*=$\lambda$. En algunas estadísticas se le designa como "m", "$\mu$" o "w".

Del punto **1.2** podemos recordar que la varianza de la distribución binomial es Np(1-p)=Npq. Como en la distribución de Poisson, 1-p tiende a uno, la varianza sería =$\lambda$ y la desviación típica V$\lambda$ (donde V=raíz cuadrada). Puesto que 1-p=q$\approx$1.

El coeficiente de asimetría es: 1/V$\lambda$ (donde V=raíz cuadrada). **Pregunta 1:** ¿por qué?

### Para ser prácticos lo haremos con un ejemplo

En 500 lactantes con diarrea tratados con la fórmula antidiarreica de la Organización Mundial de la Salud, se deshidrataron 5, por lo que fue necesario hospitalizarlos.

Con la finalidad de tratar de disminuir la complicación, se revisó la técnica de la administración de la fórmula de la OMS y se indicó a 300 lactantes con diarrea. Se observó 1 caso de deshidratación que fue hospitalizado.

¿Cuál sería su opinión sobre los resultados de la administración de la formula de la OMS revisada?

Como podemos observar, los niños tratados con la fórmula de la OMS, se deshidratan o no se deshidratan. Se trata de una variable nominal dicotómica.

¿Cuál es la probabilidad previa de deshidratación conocida? De acuerdo a la experiencia 5/500=0,01. Es decir, una probabilidad previa relativamente pequeña.

Por otra parte. el número de observaciones en la que se va a ensayar la fórmula revisada es grande. N=300.

¿Cuántos niños deshidratados "esperamos" que ocurran en los 300 niños con diarrea tratados?

Si la revisión no ha sido eficaz, el número de deshidratados sería teóricamente igual a la media aritmética. Es decir, $\lambda$ =300x0,01=3 lactantes deshidratados.

La fórmula de la OMS antes del ensayo clínico inicial, por supuesto, había pasado por un estudio preclínico en animales para establecer eficacia e inocuidad. Lo confirma el bajo riesgo de deshidratación.

Como con el nuevo ensayo a realizar, se trata de evaluar una revisión de la técnica de administración y no una modificación de la fórmula, los investigadores planearon otro ensayo clínico inicial En este caso con un número grande de pacientes, porque el evento "deshidratación" ocurre con una "p" previa muy pequeña.

En consecuencia, aplican los 5 pasos ya conocidos, descritos en el aparte **1.4:**

1) Hipótesis nula: x=$\lambda$
2) Hipótesis alternativa: x<$\lambda$
3) P a calcular: $\leq$x
4) Nivel de significancia: 0,05
5) Decisión: Si P $\leq$ 0,05 se rechaza la hipótesis nula
   Si P > 0,05 no se rechaza hipótesis nula

De la observación rigurosa de los 300 hidratados con la revisión de la técnica de administración, se deshidrató 1.

De hecho el número de deshidratados se redujo de 3 a 1, pero estamos decidiendo ESTADÍSTICAMENTE. Debemos conocer la probabilidad asociada a la diferencia, la cual podemos leer directamente en la tabla de la distribución de Poisson.

Solamente tenemos que ubicar el valor de $\lambda$, en este caso 3 y leer los valores de las probabilidades de 0 y 1.

Obviamente, la suma de sus probabilidades es mucho mayor que 0,05: 0,0498+0,1494=0,1992. .

Como P>0,05 no se rechaza la hipótesis nula y no hay diferencia estadística entre el número de deshidratados observado y el esperado. En otras palabras la revisión no redujo estadísticamente el número de deshidratados.

**Pregunta 2:** ¿A cuanto tendría que descender el número de deshidratados para decir que la revisión fue eficaz?

## 2.1. Uso de la tabla de probabilidades de Poisson

Como vimos al describir el ejemplo, basta ubicar λ en la primera columna, a la izquierda, de la tabla y leer las probabilidades en las columnas de la derecha, bajo cada uno de los valores de P: 0, 1, 2, etc.

El lector interesado debe, sin embargo, aprender a utilizar la fórmula derivada por Poisson, que se presenta en la parte superior de la tabla.

Es muy fácil. En efecto, para el cálculo de la P de 0, para una λ=3, es simplemente elevar a (-)λ el conocido número **e**, base de los logaritmos neperianos, el cual existe en todas las calculadoras. Recordamos que el valor abreviado de **e**, es 2,7183.

Así, $\mathbf{e^{-\lambda}}=\mathbf{e^{-3}}$=0,049787≈0,0498 (verificar el valor en la tabla, a la derecha de λ=3, en la columna encabezada por 0). Lo mismo se obtiene con $2{,}7183^{-3}$≈0,0498.

¿Cómo obtener los valores de P para x=1, 2, 3….?

Sin borrar el valor obtenido para 0, lo multiplicamos por λ=3 y obtendremos=0,149361≈0,1494 (verificar el valor en la tabla, a la derecha de λ=3, en la columna encabezada por 1).

Sin borrar el valor obtenido para 1, lo multiplicamos por λ/2=3/2=1,5 y obtendremos 0,2240418≈0,2240 (verificar el valor en la tabla, a la derecha de λ=3, en la columna encabezada por 2).

Sin borrar el valor obtenido para 2, lo multiplicamos por λ/3=3/3=1 y obtendremos por supuesto, en este caso, el mismo número anterior=0,2240 (verificar en la tabla, a la derecha de λ=3, bajo la columna encabezada por 3).

**Pregunta 3:** ¿Cómo obtendría el valor de P para x=9, para la misma λ=3?

El lector se preguntará en este momento: pero si tengo los valores en la tabla, ¿para qué tengo que aprender a calcularlos?

Obsérvese que en la columna de λ, hasta 2 los valores están completos, pero de 2,2 se salta a 2,4. ¿Cuáles serían los valores de P para una λ=2,3? Estos no figuran en la tabla.

Simplemente, $\mathbf{e^{-2,3}}$=0,1002588≈0,1003. Para verificar que estamos en lo cierto, podemos comprobar que se trata de un valor de P comprendido entre el valor de P para 2,2 (0,1108) y el valor de P para 2,4 (0,0907). Verificar ambos valores en la tabla.

Los correspondientes valores de P para x=1, 2, 3….etc. se calculan como se explicó anteriormente.

**Pregunta 4:** ¿Cuál sería el valor de P para x=1, para la misma λ=2,3? ¿Cómo podría verificarlo?

Con estas explicaciones podrá ampliar los valores de P para otros valores de λ, que no aparecen en su tabla.

La fórmula explicada es una pequeña modificación de la fórmula que aparece en la tabla. Después de obtener P(0) con $\mathbf{e^{-\lambda}}$, se aplica: P(λ+1)= P(λ) x P(λ/x).

## 2.2. Uso de la fórmula de Poisson en epidemiología

- Conocida la media de la ocurrencia de alguna enfermedad en la comunidad, por observaciones de varios años, podemos utilizarla para estimar el número de casos que pueden ocurrir en el futuro. De acuerdo con la respectiva P asociada, se puede inferir ESTADÍSTICAMENTE, si el número de casos alcanza o no nivel epidémico. O también, si su número ha descendido significativamente.

Asumamos que la media de casos de dengue hemorrágico por semana en una comunidad sea de 5. En la tabla de probabilidades de Poisson, podemos ver que si el número de casos asciende a 10 por semana, la P≥10 casos=0,0318, es decir, P≤0,05. Por tanto, se puede decir que estadísticamente se alcanzó el nivel epidémico.

Si el número de casos disminuye a 2 por semana, ¿podemos afirmar que los casos descendieron significativamente? No, porque P≤2=0,1246, es decir, P>0,05.

**Pregunta 5:** ¿A cuanto tendría que disminuir el número de casos por semana para decir que el descenso alcanzó significancia estadística?

- La distribución de Poisson puede utilizarse también para estimar la probabilidad de la frecuencia de eventos de interés que ocurren asociados en un tiempo y un lugar determinados.

Armitage y Berry (2) citan la experiencia de Knox (1964), cuyo estudio de 96 casos de leucemia en niños, en Inglaterra, mostró asociación por ocurrir de manera cercana en un período de tiempo y un área determinados. El criterio de "cercanía" consistió en considerar un par de casos como "adyacentes" en el tiempo, si el intervalo entre fechas de comienzo fuese menor de 60 días y "adyacentes" en el espacio, si la distancia entre la residencia de los casos fuese menor de 1 km. Considerando que el número de pares de 96 casos son 4560 (96C2), obtuvo la distribución que presentamos a continuación.

| | | Espacio | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Adyacente | No adyacente | Total |
| Tiempo | Adyacente | 5 | 147 | 152 |
| | No adyacente | 20 | 4 388 | 4 408 |
| | | 25 | 4 535 | 4 560 |

Calculando lo esperado para la menor frecuencia (152)(25)/4560=0,83, que podríamos asumir como λ, nos permite calcular la probabilidad de al menos 5 casos "cercanos", aplicando el procedimiento explicado en **2.1.**

1) Calculamos las probabilidades de las frecuencias entre 0 y 4:

x 0 1 2 3 4

P 0,4360 0,3619 0,1502 0,0416 0,0086

2) Sumamos las probabilidades: Σ ( P(0), P(1), P(2), P(3), P(4))=0,9983

3) Calculamos la P≥5= 1-0,9983=0,0017

Este resultado estadísticamente significativo, podría apoyar la hipótesis de la etiología infecciosa de la enfermedad.

Un problema planteado algunas veces es: conocido el valor de P para 0, se desea conocer el valor de λ.

Supongamos que P(0)=0,1353. ¿Cuál es el valor de λ?

0,1353= $\mathbf{e}^{-\lambda}$

$\text{Log}_{10}$ 0,1353=$\log_{10}\mathbf{e}$ x (-) λ

-0,8687=0,4343 x (-) λ

-0,8687/0,4343=(-)λ=(-)2,00 En efecto: $\mathbf{e}^{-2}$=0,1353 (Verifique el valor en la tabla).

### 2.3. ¿Cuándo utilizar la prueba de Poisson?

Revisando los ejemplos resueltos en los apartes que anteceden, podemos observar que el cálculo de probabilidades de Poisson se ha utilizado para decidir estadísticamente sobre la frecuencia con la cual ha ocurrido un evento de una variable nominal dicotómica, cuando la "p" previa es muy pequeña y la "N" es muy grande.

Se aplica también como la binomial en un grupo único, sin controles, asumiendo que los eventos ocurrirán con la misma probabilidad que ocurrió en el pasado. Es decir, la frecuencia del evento se compara con lo esperado.

Mientras en los ejemplos de los lactantes con diarrea los eventos a observar ocurren después de una intervención, en este caso el suministro de una fórmula por vía oral, en el ejemplo de los casos de dengue hemorrágico, solo se observa el número de casos que ocurren por semana en una comunidad. Como en la distribución binomial, en ambos casos hablamos, sin embargo, de experiencia. Observamos además, que los primeros eventos ocurren en el tiempo y los segundos en el espacio. En ocasiones permite el cálculo de las probabilidades de eventos cercanos en el tiempo y el espacio, como el ejemplo de los casos de leucemia.

El número de experiencias se puede fijar de antemano, como en el ejemplo de los lactantes a quienes se les suministró la fórmula de la OMS. Este número será el máximo valor de la variable, es decir, la frecuencia con la cual ocurrirá el evento que nos interesa y se distingue con la letra N mayúscula.

Sin embargo, la experiencia puede repetirse hasta la obtención de la probabilidad asociada que nos interese, como en el ejemplo de los casos de dengue hemorrágico.

Por lo regular, se aplica con valores de λ≤10. Obsérvese que la tabla contiene probabilidades con estos valores de λ. Con valores de λ superiores a 10, las probabilidades pueden calcularse con la distribución normal, como veremos en su oportunidad.

## RESPUESTAS

1. Recordamos que el coeficiente de asimetría en la distribución binomial (**1.2**) es:
   q-p/VNpq, donde V=raíz cuadrada
   Por tanto, en la distribución de Poisson, será:
   1 (≈0)=1/VNp=λ x 1= 1/Vλ, donde V=raíz cuadrada
2. No debería ocurrir ningún deshidratado. En efecto, la P de cero es 0,0498. Es decir, P<0,05.
3. Ubicamos en la tabla la P para x=8 y la multiplicamos por λ/9, es decir:
   0,0081 x 3/9= 0,0027 (Verificar en la tabla)
4. El valor de P para x=1, con λ=2,3, será:
   P(0)=$\mathbf{e}^{-2,3}$=0,1003 x 2,3=0,2306

Como puede observarse es un valor de P comprendido entre el valor de P para 2,2 (0,2438) y el valor de P para 2,4 (0,2177). (Verificar ambos valores en la tabla).

5. Tendría que disminuir a 1. En efecto, la $P \leq 1 = P(0) + P(1) = 0{,}0067 + 0{,}0337 = 0{,}0404$, que es $<0{,}05$.

### 3. Prueba exacta de Fisher-Irwin-Yates

La prueba fue descrita casi simultáneamente en 1930 por R. A. Fisher (4), J.O. Irwin (5) y F. Yates (6). Consiste en el cálculo de la probabilidad exacta de la ocurrencia de las frecuencias de tablas de 2 x 2, de muestras pequeñas.

#### Para ser prácticos lo haremos con un ejemplo

En su libro *Statistical Methods for Research Workers* (7), publicado en 1941, Fisher describe lo que llama "el tratamiento exacto de las tablas de 2 x 2", ilustrándolo con el ejemplo de la frecuencia de la criminalidad entre hermanos (o hermanas), gemelos (o gemelas) de criminales, de acuerdo con su clasificación en monozigotos o dizigotos.

Utiliza los datos del trabajo de J. Lange *Crime and destiny* (8), que transcribimos a continuación:

| | Convictos | No convictos | Total |
|---|---|---|---|
| Monozigotos | 10 | 3 | 13 |
| Dizigotos | 2 | 15 | 17 |
| Total | 12 | 18 | 30 |

- Como puede observarse, se trata de 2 grupos, uno de ellos control, que sirve de comparación. En este caso no se recurre a una probabilidad previa, como en las pruebas de la binomial o de Poisson. La probabilidad de la ocurrencia del evento que interesa, se estima con los datos de la muestra.

Así por ejemplo, en este estudio la probabilidad de "convicto", que se va a utilizar como referencia, es simplemente la que podemos calcular con el total. Es decir, 12/30=0,4.

Con ella podemos estimar el número de convictos (o no convictos) que podrían ocurrir en cualquiera de los 2 grupos, si en estos hubiera actuado la probabilidad del grupo total.

- Es costumbre estimar la frecuencia esperada en el grupo en el cual haya ocurrido el evento (o su contrario, si este es el caso), con la menor frecuencia observada.

En el presente ejemplo, la menor frecuencia observada fue 2 convictos en el grupo de los dizigotos. Por tanto, la frecuencia esperada, si la probabilidad de ocurrencia hubiese sido la del total de la muestra, sería: 0,4x17=6,8.

De suerte pues, que esperándose casi 7 convictos, ocurrieron solo 2.

- La fórmula derivada por Fisher permite estimar, de manera simultánea, la probabilidad de ocurrencia de las 4 frecuencias que se presentan en las 4 casillas de la tabla de 2 x 2.

Es decir, la probabilidad de ocurrencia de 10 convictos y 3 no convictos en los monozigotos y 2 convictos y 15 no convictos en los dizigotos.

- Esta fórmula combina en realidad la probabilidad de la ocurrencia del evento que interesa (o su contrario) en ambos grupos, en relación con la ocurrencia en el total de la muestra.

Representando de una manera general las frecuencias de las 4 casillas, por las letras a, b, (primera hilera), c, d, (segunda hilera) y "n" su total, la probabilidad se calcula aplicando la siguiente fórmula:

$$(a+b)!\,(c+d)!\,(a+c)!\,(b+d)!\,/\,a!\,b!\,c!\,d!\,n!$$

- Antes de aplicarla a los datos del ejemplo, recordamos que la probabilidad a calcular es la del evento y los más extremos, tal como en las pruebas de la binomial y de Poisson.

Es decir, no estimamos solo la probabilidad del evento "x", sino también la de los eventos menores a "x". Recuerden que hemos prometido explicar más adelante el porqué de este procedimiento.

De suerte pues, que debemos elaborar tablas con el evento "x" y los eventos menores a "x". Si bien con la fórmula, se estiman en forma simultánea las probabilidades de las 4 frecuencias de cada tabla, se acostumbra distinguir cada una con la menor frecuencia observada y las menores a ella.

Así en el ejemplo, el evento "x" sería el que contiene la frecuencia **2** y las otras dos tablas con los eventos menores a "x", serían las tablas con las frecuencias **1** y **0**.

1) Con **2** dizigotos 2) Con **1** dizigoto 3) Con **0** dizigotos

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 3 | 11 | 2 | 12 | 1 |
| **2** | 15 | **1** | 16 | **0** | 17 |

Puede comprobarse que las sumas de las 2 hileras (13 y 17) y las 2 columnas (12 y 18) en cada una de las 3 tablas, coinciden con las sumas de la tabla con los datos originales. Como los totales marginales permanecen invariables, solo se modifican las frecuencias interiores de cada tabla.

- Tal como hemos procedido con el ensayo de hipótesis con las pruebas de la binomial y la de Poisson, antes de recoger los datos se deben plantear los 5 pasos ya conocidos. Por supuesto debemos asumir, que no conocemos los datos del problema.

1) Hipótesis nula: $x_1=x_2$
2) Hipótesis alternativa: $x_1 \neq x_2$
3) P a calcular: ( $\leq$x ) (x=la menor de $x_1$ o $x_2$)
4) Nivel de significancia: 0,05
5) Decisión: Si P $\leq$ 0,05 se rechaza la hipótesis nula
   Si P > 0,05 no se rechaza hipótesis nula

1) Como se trata de 2 grupos, la hipótesis nula es que la frecuencia del evento que nos interesa ($x_1$ o $x_2$ = número de convictos), es estadísticamente igual en ambos grupos.
2) En consecuencia, la hipótesis alternativa es que las frecuencias son diferentes, pues no se han recogido los datos y todavía no sabemos cuál es su magnitud. Es decir, si $x_1$ es menor que $x_2$ o viceversa. .
3) Por tanto, la P a calcular es la de todos los eventos iguales o menores a "x" Es decir, $\leq x_1$ cuando $x_1$ sea menor que $x_2$ o $\leq x_2$ cuando $x_2$ sea menor que $x_1$.

4) y 5) No requieren explicación.

### 3.1. Cálculo de las probabilidades con la fórmula de Fisher

1) Se comienza con la probabilidad correspondiente a la tabla con 0 dizigotos:

P(0)= 13**!** 17**!** 12**!** 18**!** / 12**!** 1**!** 0**!** 17**!** 30**!**

Eliminando los factoriales iguales en el numerador y el denominador, así como los iguales a la unidad, el cálculo se reduce a: P(0)= 13**!** 18**!** / 30**!**

Este cálculo puede simplificarse aún más, eliminando los 18**!** del numerador de los 30**!** en el denominador:

13x12x11x10x9x8x7x6x5x4x3x2 / 30x29x28x27x26x25x24x23x22x21x20x19

Utilizando una calculadora corriente se multiplican los números entre 13 y 2, correspondientes a 13**!** en el numerador y luego dividimos por los números uno a uno, entre 30 y 19, correspondientes a lo que resta del 30**!,** en el denominador.

El resultado es P(0)= 1,5 x $10^{-7}$ o 0,00000015

2) Las P(1) y P(2) pueden obtenerse de la misma manera, pero resulta más fácil utilizando la fórmula de recurrencia de P Armitage y G. Berry.

De acuerdo con esta fórmula P(1)=P(0)x (12)(17)/(2)(1)=0,00001533 o 1,533x$10^{-5}$

**Pregunta 1:** Verifique este resultado con la fórmula de Fisher

De acuerdo con la fórmula de recurrencia P(2)=P(1) x(11)(16)/(3)(2)=0,00044969 o 4,4969x$10^{-4}$.

**Pregunta 2:** Verifique este resultado con la fórmula de Fisher.

### 3.2. Utilidad de las probabilidades obtenidas

Sumando las 3 probabilidades estimadas obtenemos P$\leq$2=0,00046517.

¿Cómo se interpreta? Es una P<0,05. Por tanto, rechazamos la hipótesis nula de igualdad de las frecuencias de convictos monozigotos y dizigotos.

Hay mayor proporción de convictos entre los monozigotos en comparación con los dizigotos.

De acuerdo con Fisher esta diferencia es muy poco probable que ocurra por pura casualidad, pues su probabilidad asociada es de 1/2150. **Pregunta 3:** ¿Por qué?

Fisher termina aquí el análisis del problema de Lange. Volveremos sobre este punto más adelante en **3.4.**

### 3.3 Breve explicación de la fórmula de recurrencia

¿De donde se obtienen los números por los cuales se multiplican las P(0) y P(1)?

De las tres tablas ya conocidas:

1) Con **2** dizigotos 2) Con **1** dizigoto 3) Con **0** dizigotos

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 3 | 11 | • 2 | • 12 | 1 |
| **2** | 15 | •1 | 16 | **0** | • 17 |

En efecto, la P(1) se obtiene multiplicando la P(0), obtenida con la fórmula de Fisher, por las frecuencias 12 y 17 de la tabla 3 (Con 0 dizigotos) y dividiendo por las frecuencias 2 y 1 de la tabla 2 (Con 1 dizigoto).

Obsérvese que las frecuencias de la tabla 3 están en una diagonal opuesta a la diagonal en las que están las frecuencias de la tabla 2.

La P(2) se obtiene multiplicando la P(1) así obtenida, por las frecuencias de la tabla 2 (11 y 16) y dividiendo por la de la tabla 1 (3 y 2), que como vemos también están en diagonales opuestas:

1) Con **2** dizigotos 2) Con **1** dizigoto 3) Con **0** dizigotos

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | • 3 | • 11 | 2 | 12 | 1 |
| **• 2** | • 15 | **1** | • 16 | **0** | 17 |

¿Por qué se procede de esta manera? Si ya calculó las P(1) y P(2) con la fórmula de Fisher (preguntas 1 y 2), tal vez ya comprendió las razones del sencillo procedimiento.

### 3.4. Hipótesis de 2 lados (extremos o colas) en la prueba de Fisher

Como vimos en **3.2** Fisher termina su análisis con las probabilidades obtenidas aplicando su fórmula. No menciona si se trata de una hipótesis de uno o dos lados.

Algunos autores consideran que duplicando la probabilidad estimada por el procedimiento descrito, se obtiene la probabilidad para refutar o no una hipótesis de 2 lados o extremos. Sin embargo, como no siempre la distribución de probabilidades es simétrica, pueden cometerse errores importantes con este procedimiento.

De acuerdo con Armitage y Berry (2) y otros autores, para obtener la probabilidad de ambos lados, se debe estimar la probabilidad de cada una de las posibles tablas de 2 x 2 que pueden generarse a partir de la tabla con los datos originales. Luego se procede a determinar las probabilidades de los valores extremos, sumarlos y así obtener la probabilidad de ambos lados.

A continuación se presentan las tablas posibles correspondientes al estudio de Lange (8).

| **1** | | **2** | | **3** | | **4** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | 1 | 11 | 2 | 10 | 3 | 9 | 4 |
| **0** | 17 | **1** | 16 | **2** | 15 | **3** | 14 |
| **5** | | **6** | | **7** | | **8** | |
| 8 | 5 | 7 | 6 | 6 | 7 | 5 | 8 |
| **4** | 13 | **5** | 12 | **6** | 11 | 7 | 10 |
| **9** | | **10** | | **11** | | **12** | |
| 4 | 9 | 3 | 10 | 2 | 11 | 1 | 12 |
| 8 | 9 | **9** | 8 | **10** | 7 | **11** | 6 |
| **13** | | | | | | | |

Falta 0 13 **12** 5

Como puede verse, a partir de la tabla **3** con los datos originales, disminuyendo en 1 la frecuencia de la casilla “c”, se generan las tablas **2** y **1.** De igual manera, aumentando en 1 la frecuencia de la misma casilla “c”, se generan las restantes, de la **4** a la **13.**

Puede constatarse que la frecuencia de la casilla “c” aumenta de **0** en la tabla **1** a **12** en la tabla **13**. Entre 0 y la frecuencia máxima de 12 en la casilla “c”, en este ejemplo tienen que haber 13 tablas.

Asimismo, puede comprobarse que las sumas de las hileras en cada una de las tablas son 13 y 17. De igual manera las sumas de las columnas en cada una de las tablas son 12 y 18.

Como ya se estimaron las probabilidades de las tablas 1, 2 y 3, hay que estimar las de las 10 tablas restantes, con ayuda de la fórmula de recurrencia, cuyos resultados son:

| | Probabilidades |
|---|---|
| P(0) | 0,00000015 |
| P(1) | 0,00001533 |
| P(2) | 0,00044969 |
| P(3) | 0,00562125 |
| P(4) | 0,03541387 |
| P(5) | 0,12276809 |
| P(6) | 0,24553618 |
| P(7) | 0,28938193 |
| P(8) | 0,20095967 |
| P(9) | 0,08038387 |
| P(10) | 0,01753829 |
| P(11) | 0,00186012 |
| P(12) | 0,00007154 |
| | 0,99999998 |

Lo primero es que la sumatoria es prácticamente 1, por lo que el cálculo de las probabilidades es el correcto.
La suma de las P(0), P(1) y P(2), ya conocida, es 0,00046517 corresponde al extremo inferior de la distribución.

La suma de las P(10), P(11) y P(12), que corresponde al extremo superior de la distribución es de 0,01946995.
La suma de las probabilidades de los 2 extremos de la distribución es 0,01993512≈0,02, que es también <0,05

Armitage y Berry(2) proponen como P de ambos lados para decidir, al llamado “*mid P*”, que sería la mitad de la suma de los 2 extremos (lados o colas), que es 0,00996756≈0,01

A pesar de que la P(3), es inferior a 0,025 se considera que las probabilidades del extremo inferior son las de P(≤2), porque esta es la menor frecuencia en los datos originales.

Para el extremo superior se consideran las P(10), P(11) y P(12), porque son las que tienen probabilidades <0,025.

Para la mayoría de los autores, la P de ambos lados es la suma de las probabilidades de los 2 extremos de la distribución. Para este ejemplo es P≈0,02.

No tenemos información si la propuesta del "*mid P*" de Armitage y Berry (2), ha sido aceptada por la comunidad estadística.

**Pregunta 4:** ¿Considera usted que en el problema de los convictos de Lange (8) se podría plantear una hipótesis de dos lados?

### 3.5. Cuándo utilizar la prueba de Fisher

Al contrario de las pruebas de la binomial y de Poisson, que se usan en un grupo único con una probabilidad previa, para la prueba de Fisher se requieren dos grupos independientes con clases de datos mutuamente excluyentes, tal como "convictos" y "no convictos" En el ejemplo podemos observar que los datos de los monozigotos son totalmente independientes de los dizigotos. Son datos de grupos diferentes.

Dado que el enfoque estadístico que estamos utilizando no es el bayesiano, la probabilidad previa se desconoce y se la estima con los datos totales de ambos grupos. Esta probabilidad se utiliza para estimar el número esperado en el grupo con la menor frecuencia del evento que nos interesa (o su contrario, si es este el caso).

Las probabilidades de ocurrencia de las 4 frecuencias, se estiman en forma simultánea, con la fórmula de Fisher y el cálculo de la distribución de todas las probabilidades, se facilita con la fórmula de recurrencia de Armitage y Berry (2).

En realidad, este procedimiento está indicado en tablas de 2 x 2, con frecuencias de muestras pequeñas, en las que el número esperado sea menor a 5.

Como se puede constatar, con los datos del problema de Lange, resuelto por Fisher para ilustrar el procedimiento para estimar la probabilidad asociada, ninguna de las frecuencias esperadas es menor a 5.

Por tanto, podría haberse estimado la probabilidad con una prueba de Chi cuadrado. En efecto, Fisher además de explicar el uso de su prueba, la compara con el resultado del Chi cuadrado, que por supuesto, también resulta estadísticamente significativo. Cuando expliquemos esta prueba se comprenderán mejor las indicaciones de uno u otro procedimiento.

**RESPUESTAS**

1. P(1)= 13**!** 17**!** 12**!** 18**!** / 11**!** 2**!** 1**!** 16**!** 30**!** (Ver la tabla **2** en **3.4**)

P(1)= 13**!** (17)(**16!**) (12)(**11!**) 18**!** / **11!** (2) (1) **(1) 16!** 30**!**

Eliminando los factoriales iguales en el numerador y el denominador y un 1, tenemos:

P(1)= 13**!** (17) (12) 18**!** / (2) (1) 30**!**

Como P(0)= 13**!** 18**!** / 30**!** **(Ver 3.1)**, la P(1) = P(0) x (17) (12) / (2) (1)
= (0,00000015) x (17) (12) / (2) (1)
= (0,00001533)

2. P(2)=13**!** 17**!** 12**!** 18**!** / 10**!** 3**!** 2**!** 15**!** 30**!** (Ver la tabla **3** en **3.4**)

P(2)= 13**!** (17)(16)(**15!**) (12)(11)(**10!**) 18**!** / **10!** (3)( 2)(1) (2)(1) **15!** 30**!**

Eliminando los factoriales iguales en el numerador y el denominador y como (3)(2)(1)=(3)(2), tenemos:

P(2)= 13**!** (17)(16) (12)(11) 18**!** / (3)( 2) (2)(1) 30**!**

Como P(0)= 13**!** 18**!** / 30**!** y la P(1) = P(0) x (17) (12) / (2) (1), tenemos:

P(2)= P(1) x (16) (11) / (3) (2) = 0,000044968

Cálculo práctico de las probabilidades

De acuerdo con lo demostrado en las respuestas 1 y 2, el procedimiento más fácil a seguir para la estimación de las probabilidades, cuando no se dispone del programa correspondiente en una computadora, sería el siguiente:

1) Se estima la P(0) con la fórmula de Fisher. Se anota el dato y se conserva el resultado en la calculadora.

2) Estimación de la P(1): utilizando tablas de 2 x 2 como las presentadas en **3.3**. Basta observar que en la tabla 3 (Con **0** dizigotos), no podemos multiplicar

la P(0) por las frecuencias 1 y 0, porque anulamos el resultado. Por tanto, debemos multiplicar por 17 y 12 y enseguida dividir por las frecuencias 2 y 1 de la tabla 2 (Con **1** dizigoto). Los puntos negros en las tablas mencionadas nos señalan las frecuencias a multiplicar y a dividir. Se anota el dato y se conserva el resultado en la calculadora.

3) Estimación de la P(2): utilizando las mismas tablas, los puntos negros nos indican que debemos multiplicar por las frecuencias 16 y 11 de la tabla 2 (Con **1** dizigoto) y dividir por las frecuencias 3 y 2 de la tabla 1 (Con **2** dizigotos). Se anota el dato y se suman las 3 probabilidades.

El mismo procedimiento se utilizó para la estimación de las probabilidades con las frecuencias correspondientes en el resto de tablas presentadas en **3.4**.

3. Si la $P \leq 2 = 0{,}00046517$, podemos decir que la probabilidad es de 4,6517 en 10000.

Por tanto 10000 **:** 4,6517 **::** x **:** 1 y x=(1)x10000/ 4,6517=2149,75≈2150.

En efecto: $1/2149{,}75 = 4{,}6517 \times 10^{-4}$.

4. Muy probablemente Lange disponía de información confiable sobre el predominio de convictos en el grupo de monozigotos. Por tanto, esa era la hipótesis que debía confirmar con los datos. Es posible que por ello Fisher concluye su análisis con el cálculo de las probabilidades de ≤2 convictos en el grupo de dizigotos.

En ausencia de información confiable previa, lo correcto es plantear una hipótesis de dos lados

**3.6 Análisis de datos de grupos dependientes en muestras pequeñas**

Como explicamos en **3.5** la prueba de Fisher se aplica en datos de grupos independientes, en tablas de 2 x 2 con al menos una frecuencia esperada <5.

En ocasiones, los datos a comparar pueden ser de grupos dependientes. Por ejemplo, cuando en los mismos sujetos se observan datos de 2 variables.

**Para ser prácticos lo haremos con un ejemplo**

Supongamos que en 28 escolares se obtengan los resultados de exámenes de heces buscando presencia de huevos de áscaris y también las respuestas a la aplicación intradérmica de ascaridina. Se desea conocer cual de los exámenes es más sensible.

Como puede observarse, se trata del análisis de datos de 2 variables en los mismos sujetos. Generalmente existe correlación entre los dos resultados. En la jerga estadística se clasifican estos dos grupos de datos como dependientes o correlacionados.

Los datos del ejemplo en referencia dependen de los resultados que se obtengan.

En efecto, clasificando los resultados como positivos o negativos, de acuerdo con la presencia o no de los huevos de áscaris en las heces, o de la presencia o no de una pápula en el sitio de aplicación de la ascaridina, podemos tener:

Huevos en las heces (+) Reacción a la ascaridina (+) 10
Huevos en las heces (+) Reacción a la ascaridina (-) 8
Huevos en las heces (-) Reacción a la ascaridina (+) 1
Huevos en las heces (-) Reacción a la ascaridina (-) 9

La tabla de 2 x 2 y sus totales, es la siguiente:

| | | Huevos en las heces (+) | (-) | |
|---|---|---|---|---|
| Ascaridina | (+) | 10 | 1 | 11 |
| | (-) | 8 | 9 | 17 |
| | | 18 | 10 | 28 |

Para el análisis solo se toman en cuenta las frecuencias de los resultados discrepantes, es decir, 8 y 1. Al ojo, podemos decir que el examen de heces es más sensible, pues 8 es mucho mayor que 1. Pero debemos estimar la probabilidad asociada a esta diferencia.

Lo primero que debe constatarse, para poder aplicar este procedimiento, es que las frecuencias esperadas sean <5. Si los 2 exámenes fuesen igualmente sensibles, las frecuencias esperadas de los resultados discrepantes serían: 1+8/2=4,5

Es decir, la probabilidad previa sería 0,5. Con la distribución binomial podemos estimar las probabilidades de las frecuencias observadas y las más extremas.

Las observadas fueron 1 y 8, las más extremas son 0 y 9.

Consultando la tabla de probabilidades binomiales para 0,5 y n=9, podemos leer:

P(0)=P(9)=0,0020 y P(1)=P(8)=0,0176, cuya suma total es 0,0392 <0,05.

Este procedimiento solo lo hemos encontrado descrito en el libro de Teodoro Colton (8).

Advertimos que existen otros tipos de muestras correlacionadas o dependientes que explicaremos en su oportunidad. Por ejemplo, cuando se toman datos en grupos pareados por 2 o 3 variables, tales como sexo, edad y la misma enfermedad. Se piensa que son muy parecidos y es como si se realizara la observación en los mismos sujetos. Por eso algunos autores designan esta prueba como "pareada" de Fisher, para distinguirla de la prueba para muestras de datos independientes.

## REFERENCIAS


1. Dudley Sylla, E. Tercentenary of Ars Conjectandi (1713): Jacob Bernoulli and the Founding of Mathematical Probability. International Statistical Review (2014), 82, 1, 27–45 doi:10.1111/insr.12050.
2. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical methods in medical research. 4ª edición. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2002.
3. Fisher RA. The logic of inductive inference. J. R. Statist. Soc. 1935;98:39-54.
4. Irwin JO. Test of significance for differences between percentages base don small numbers. Metron. 1935;12(2):84-86.
5. Yates F. Contingency tables involving small numbers an the $X^2$ test. J. R. Statist. Soc. 1934;(Suppl 1):217-235.
6. Fisher RA. Statistical methods for research workers. Edimburgo: Oliver and Boyd. 1934.
7. Lange J. Crime and destiny. Nueva York: Charles Boni. 1930.
8. Colton T. Statistics in Medicine, Michigan, USA: Little Brown. 1974 / Colton T. Estadística en Medicina. Barcelona: Salvat; 1979.