

i Quaderni di PharmaStar

A cura della D.ssa Giliola Calori

GLOSSARIO DI STATISTICA MEDICA



Perché i Quaderni

I "Quaderni" sono una serie di manuali di agevole lettura e di pratica consultazione dedicati principalmente all'aggiornamento sui vari aspetti della vita di un farmaco, dalla ricerca clinica, agli aspetti regolatori fino alla comunicazione scientifica. Per dare maggiore varietà alla collana, sono anche previsti Quaderni su tematiche legate alla comunicazione e all'organizzazione aziendale.

Si presentano come documenti disponibili come file in formato PDF, **scaricabili gratuitamente** dal sito www.pharmastar.it e con la possibilità di **condividerli facilmente con altre persone attraverso la posta elettronica**.

Scopo dei "Quaderni" è fornire un nuovo servizio informativo ai lettori di PharmaStar, il giornale on-line sui farmaci.

Alla Redazione farà piacere se i lettori invieranno i Quaderni anche ad altre persone interessate. Il passaparola è infatti il più efficace strumento di marketing e di comunicazione.

MEDICALSTAR

MedicalStar è una casa editrice specializzata nell'informazione sulla salute che privilegia i moderni strumenti di comunicazione, la rete internet innanzitutto. Si rivolge al Medico, al Farmacista, alle Strutture sanitarie pubbliche e private, alle Aziende che operano nel mondo farmaceutico e alle Aziende che producono dispositivi medici e soluzioni tecnologiche per la salute.

La Società realizza progetti editoriali efficaci e su misura, tra cui Newsletter cartacee ed elettroniche, Report congressuali, CD ROM e siti internet dedicati a congressi medici, Siti web per progetti clinici, Lavori scientifici tradotti e commentati e molto altro ancora. Tra le realizzazioni si evidenzia **PharmaStar**, il **giornale on-line sui farmaci**, un nuovo strumento informativo composto da Sito internet (www.pharmastar.it) e da una Newsletter elettronica.

MedicalStar può aiutarvi a costruire un progetto informativo, culturale ed educativo dedicato alla medicina e rivolto al medico, al farmacista e a chi desidera essere aggiornato in tempo reale sulle novità in ambito medico e terapeutico.

LA MEDICINA È LA NOSTRA PASSIONE.

ISCRIVITI
A
www.pharmastar.it

INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI

D.ssa Giliola Calori

Laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Milano, Giliola Calori ha conseguito il Diploma di Specializzazione in Statistica Medica presso l'Università degli Studi di Milano.

Dal 1999 è Professore a contratto titolare del corso di Statistica e di Metodologia della Ricerca per il Corso di Laurea in Fisioterapia e per il Corso di Laurea in Biotecnologie Mediche e Farmaceutiche dell'Università Vita e Salute di Milano.

Autore o co-autore di 120 pubblicazioni, per la maggior parte internazionali, prevalentemente nell'area della Diabetologia ed Endocrinologia, Cardiologia, Oncologia, Neurologia, Oculistica.

Ha svolto la sua attività lavorativa interamente all'interno dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano dove attualmente è membro del Comitato Etico e fornisce consulenza metodologica per la stesura dei protocolli interni dell'Istituto.

E-mail: giliola_calori@libero.it



PERCHÉ TI PUÒ ESSERE UTILE LEGGERE QUESTO QUADERNO

Il Glossario di Statistica Medica si rivolge a tutti coloro che possono aver necessità di rivedere alcuni concetti della statistica medica.

Per la sua brevità non ha ovviamente nessuno scopo di esaustività ma può essere un utile strumento di consultazione quando si sta leggendo un lavoro clinico o dei documenti di analisi su un farmaco oppure per la preparazione di materiale informativo sui farmaci.



Introduzione

La statistica si occupa della raccolta, classificazione, analisi dei dati che esprimono aspetti di fenomeni collettivi scelti come oggetto di studio e che si manifestano negli elementi di un determinato insieme.

Scopo della statistica è quello di descrivere questi fenomeni o di individuare regolarità di comportamento in essi.

I metodi statistici hanno assunto un ruolo sempre più importante nel settore socio-sanitario e in particolare in quello della ricerca medica. L'esigenza principale è quella di trattare e interpretare una grossa mole di dati messi a disposizione dagli operatori sanitari e dal continuo progresso tecnologico.



Dati quantitativi e qualitativi che se elaborati con le opportune metodiche statistiche, permettono di trarre conclusioni corrette dalle sperimentazioni cliniche, da interventi di prevenzione, profilassi e cura, migliorando la qualità delle azioni e consentendo una precisa analisi e valutazione dei risultati conseguiti.

Il Glossario di statistica è rivolto a medici o ricercatori che abbiano una conoscenza minima dei termini più utilizzati nella attività di ricerca clinica.

Per ogni termine viene fornita la descrizione e, quando possibile, un esempio commentato che, pur non avendo la pretesa di sostituirsi a un testo specifico, può aiutare nella comprensione dell'argomento.

In maniera del tutto arbitraria, si è scelto di classificare i termini in capitoli che seguono idealmente il procedimento di uno studio:

- **termini generali**
- **termini relativi al disegno**
- **termini utilizzati nell'analisi descrittiva, nell'analisi inferenziale, nella descrizione del test diagnostico**
- **termini utilizzati nella presentazione dei risultati.**



Items generali

Bias: (si usa il termine inglese anche se la traduzione sarebbe: distorsione) e' un errore sistematico presente in uno studio che influenza i risultati, creando uno scarto tra i risultati ottenuti e quelli che si sarebbero dovuti ottenere in assenza di bias. Vi sono molti tipi di bias, i più noti sono:

- il bias di selezione dei pazienti, che si verifica quando il campione non è rappresentativo della popolazione che si vuole studiare (es: i soggetti sono stati scelti tra lavoratori, che per il fatto stesso di lavorare, sono sani e non rappresentano quindi l'intera popolazione);
- il bias di misurazione, che si verifica quando gli strumenti per misurare sono starati o sono diversi all'interno dello stesso studio;
- il bias di ricordo, che si verifica negli studi "caso-controllo", quando gli individui con la patologia tendono a ricordare maggiormente l'esposizione a un fattore di rischio rispetto ai controlli.



Campione statistico: è un sotto-insieme di elementi tratti da un insieme più grande di osservazioni possibili, chiamato "popolazione". Il campionamento si usa quando si vuole conoscere uno o più parametri di una popolazione, senza doverne analizzare ogni elemento: questo per motivi di costi intesi in termini monetari, di tempo, di qualità o di disagio, ecc. Il campione è solitamente di dimensioni contenute e scelto in modo da essere rappresentativo della popolazione di provenienza, ovvero in modo che ogni soggetto della popolazione abbia una probabilità uguale agli altri di essere incluso nel campione.

Il campione è descritto da statistiche come, per esempio: media= m , \bar{x} ; deviazione standard= s .

Tanto più numeroso è il campione tanto migliore è l'approssimazione della stima che si vuole ottenere. L'esempio più familiare di campione è quello utilizzato per il sondaggio di opinione in cui una frazione molto piccola della popolazione è utilizzata per scopi specifici.

Ad esempio, in una sperimentazione clinica su pazienti adulti italiani affetti da diabete, un campione è costituito dai 120 pazienti estratti dalla popolazione di tutti i pazienti adulti italiani affetti da diabete.



Cluster: Gruppo omogeneo di oggetti simili, diversi da quelli di altri cluster. L'omogeneità dei gruppi deve essere interpretata, non in rapporto alle caratteristiche delle singole variabili, ma in funzione delle principali interrelazioni esistenti tra le variabili esaminate che contraddistinguono il gruppo stesso e che concorrono a definirne il profilo. Lo scopo dell'analisi dei cluster, che è un tipo di **analisi multivariata**, è quello di raggruppare le unità sperimentali secondo criteri di similarità, cioè determinare un certo numero di classi in modo tale che le osservazioni siano il più possibile omogenee all'interno della classe ed il più possibile disomogenee tra le diverse classi.

Controllo: soggetto privo di una determinata patologia o condizione che viene confrontato con un soggetto affetto dalla condizione (caso) negli **studi caso-controllo**.

Coorte: è l'insieme dei soggetti che sono individuati in base a determinate caratteristiche, per esempio, tutti i nati nel 1957: coorte di nascita.

Distribuzione binomiale: è la distribuzione di riferimento per l'analisi di variabili dicotomiche (o binarie), ossia le variabili in studio che possono assumere solo due modalità (testa o croce, migliorato o non migliorato, morto o vivo, maschio o femmina) mutuamente esclusive.

Se un evento avviene N volte (per es: vi sono N nascite in una famiglia), la distribuzione binomiale può essere usata per determinare la probabilità (P) di x successi in N prove (per es: la probabilità di x figlie femmine in N nascite).

Distribuzione binomiale

La formula è:

$$P(x) = \frac{n!}{x! (n-x)!} p^x (1-p)^{n-x}$$

dove

$P(X)$ = probabilità di ottenere X successi dati i parametri n e p

n = numerosità campionaria

p = probabilità di successo

$1-p$ = probabilità di insuccesso

X = numero di successi nel campione ($X = 0, 1, 2, \dots, n$)

Esempio: se la probabilità di nascere femmina è del 50%, in una famiglia con 5 figli quale sarà la probabilità di avere 4 femmine?

$$P(x=4) = \frac{5!}{4!(5-4)!} 0.5^4 (1-0.5)^{5-4} = 0.156$$

In una famiglia con 5 figli la probabilità di avere 4 femmine è del 15.6%.

INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI



Distribuzione di frequenza: tabella che indica il numero di osservazioni per ogni valore o per classi di valori della variabile. E' utile per riassumere i dati, soprattutto quando vi sono molte osservazioni.

La distribuzione di frequenza può essere con frequenze assolute o relative. La somma delle frequenze relative, quindi delle percentuali, deve dare 100%.

La frequenza cumulata comprende tutti i valori inferiori o uguali alla classe a cui è riferita. È utile in quanto dà immediatamente l'idea della **mediana** e degli altri **percentili** della distribuzione

Per variabili discrete si può tabulare la frequenza in corrispondenza di ogni valore della variabile, es: Distribuzione di frequenza del numero di femmine in famiglie di 5 figli.

Per variabili continue è opportuno decidere i limiti ed il numero degli intervalli di classe, che, solitamente non deve essere meno di 5 e più di 20. Le classi inoltre devono essere mutuamente esclusive, cioè i limiti non devono sovrapporsi, affinché non vi siano dubbi sull'assegnazione di ogni soggetto alla classe. Es:

Distribuzione di frequenza dell'età in soggetti con esordio di Diabete Mellito Insulino-dipendente in Lombardia negli anni 1983-84

Distribuzione di frequenza del numero di femmine in famiglie di 5 figli

Numero di femmine	Numero di famiglie			
	Frequenza assoluta N	Frequenza assoluta cumulata N	Frequenza relativa %	Frequenza relativa cumulata %
0	161	161	6.7	6.7
1	490	651	20.5	27.2
2	567	1217	23.8	51.0
3	623	1840	26.1	77.1
4	345	2185	14.5	91.6
5	201	2386	8.4	100.0

Distribuzione di frequenza dell'età in soggetti con esordio di Diabete Mellito Insulino-dipendente in Lombardia negli anni 1983-84

Età	Numero di famiglie			
	Frequenza assoluta N	Frequenza assoluta cumulata N	Frequenza relativa %	Frequenza relativa cumulata %
< 15	78	78	6.5	6.5
15 -	135	213	11.2	17.7
20 -	276	489	22.9	40.6
25 -	243	732	20.2	60.8
30 -	156	888	13.0	73.8
35 -	104	992	8.6	82.4
≥ 40	211	1203	17.6	100.0



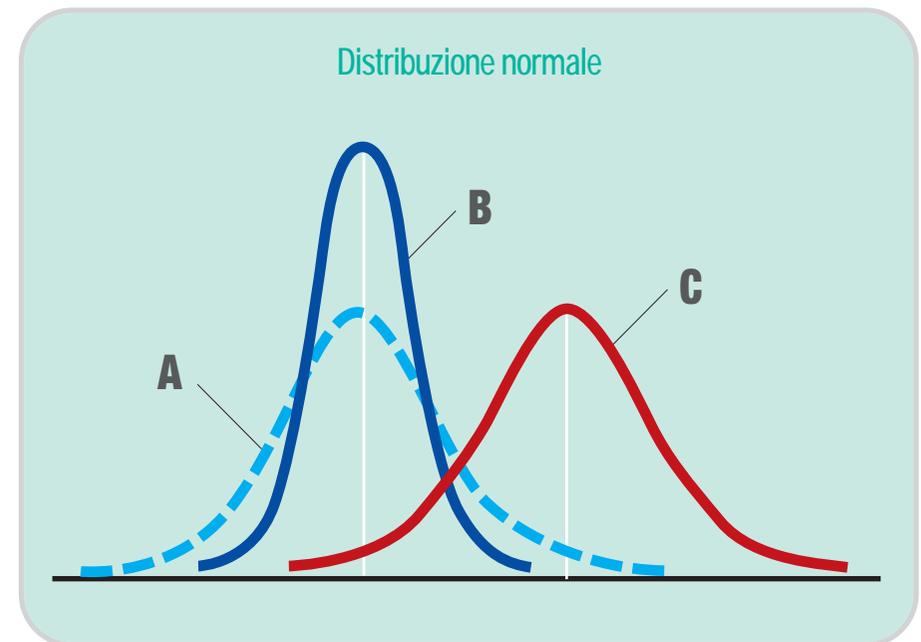
Distribuzione di Poisson: è una distribuzione di alcune variabili discrete che può essere utilizzata per stabilire la probabilità di eventi rari, ovvero la cui frequenza nel tempo non è elevata. L'unico parametro che caratterizza la distribuzione di Poisson è il numero medio di eventi nell'unità di tempo, poiché la **varianza** è uguale alla **media**.

Distribuzione di probabilità: con tale termine si intende una distribuzione teorica della variabile x . Può essere vista come la distribuzione di frequenza relativa, infatti, così come la somma delle frequenze relative è 100%, così la somma delle probabilità è 1.

Le distribuzioni di probabilità teoriche hanno forme diverse in funzione della variabile. Le più note in statistica sono la **distribuzione normale o Gaussiana** per variabili continue e la **distribuzione binomiale** per variabili discrete.

Distribuzione normale/Gaussiana: la distribuzione normale è la più usata in statistica poiché molte tecniche dell'**inferenza** assumono questa distribuzione.

È una distribuzione di probabilità continua definita da due quantità: la media e la **deviazione standard**. Cambiando solo la media si ottiene uno spostamento dell'intera curva sull'asse dell'ascisse (dalla distribuzione A alla distribuzione C), cambiando soltanto la deviazione standard si cambia il grado di dispersione della distribuzione (dalla distribuzione A alla distribuzione B). La distribuzione normale ha forma a campana e simmetrica e assume valori compresi tra $-\infty$ e $+\infty$. Le sue misure di posizione centrale (**media, mediana, moda**) coincidono. Il 68% delle osservazioni sono comprese nell'intervallo compreso tra la media ± 1 deviazione standard, il 95% nell'intervallo compreso tra la media ± 2 deviazioni standard e il 99.7% nell'intervallo compreso tra la media ± 3 deviazione standard.





Errore alfa: *sinonimi: errore di primo tipo, p value.* L'errore alfa è ciò che si compie quando, a seguito di una verifica sperimentale si conclude che c'è differenza tra gruppi a confronto e invece tale differenza nella realtà non c'è.

In altri termini, si incorre nell'errore alfa quando si conclude rifiutando l'**ipotesi nulla** di uguaglianza (l'ipotesi secondo la quale non vi sono differenze) quando invece è vera.

Per convenzione si fissa la probabilità dell'errore alfa al 5%, più raramente all'1% o allo 0.1%.

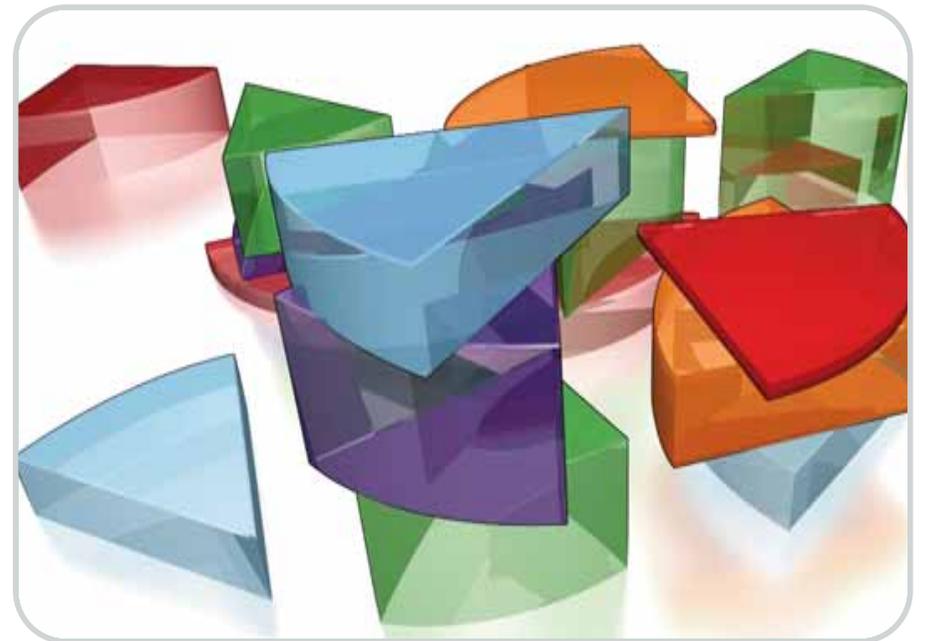
Rifiutare alla fine di uno studio, l'ipotesi nulla a livello del 5%, o concludere che un confronto è statisticamente significativo a un livello di probabilità (p) di 0,05, equivale a sostenere che il risultato dello studio sia stato ottenuto solo per effetto del caso 1 volta su 20.

Ad esempio, in uno studio sul confronto tra due trattamenti, il test statistico appropriato può fornire un $p=0.02$. Questo significa che la probabilità di sbagliare nel dichiarare che i due gruppi sono diversi (quando invece la differenza è solo casuale) è del 2%.

L'errore alfa va considerato particolarmente quando vengono eseguiti molti test di significatività (per es. più variabili di **outcome, analisi di sottogruppi o analisi ad interim**) poiché, essendo una probabilità di errore, per le regole della probabilità, quante più variabili vengono testate, tanto più è probabile concludere che un effetto sembra più grande di quanto è in realtà.

Questo fenomeno prende il nome di: **inflazione dell'errore alfa**.

È possibile tenerne conto in fase di progettazione dello studio pianificando i confronti a priori o diminuendo la soglia del valore di p per dichiarare la significatività. Nel caso di test multipli o ripetuti, esistono varie procedure per determinare la soglia del valore di p adeguata, la più semplice delle quali è quella di **Bonferroni**.





INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI

Errore beta: *sinonimo: errore di secondo tipo.* L'errore beta è ciò che si compie quando si conclude che non c'è differenza tra gruppi a confronto quando, invece, tale differenza esiste. Ovvero si conclude accettando l'**ipotesi nulla** o di uguaglianza (secondo la quale non vi sono differenze) quando, invece, è falsa.

Solitamente nella fase di progettazione dello studio si fa riferimento all'errore beta quando si decide la **potenza** (1-beta). Solitamente non si accettano valori di beta superiori al 10 - 20% (corrispondenti a una potenza dello studio dell'80 - 90%).

Errore alfa e beta		
Verità	Conclusione del test	
	Accetto H_0	Rifiuto H_0
H_0 vera	<i>Corretto</i> Protezione (1-alfa)	Errore alfa (di I tipo)
H_0 falsa	Errore beta (di II tipo)	<i>Corretto</i> Potenza (1-beta)

Follow-up: si intende un periodo di tempo, successivo alla fine di un trattamento, farmacologico o meno, o al reclutamento di una **coorte** di soggetti, durante il quale il soggetto è controllato periodicamente attraverso visite cliniche o esami strumentali.

Gaussiana: ν distribuzione normale.

Gradi di libertà: è il numero dei valori nel calcolo di una statistica che sono liberi di variare, ovvero che sono indipendenti. Può essere utile, come esempio, pensare al calcolo della **varianza campionaria:** in questo caso si calcola prima la media del campione e poi la somma degli scarti dalla media al quadrato $(x-\bar{x})^2$.

Ci sono n scarti dalla media, quanti sono il numero delle osservazioni, ma solo (n-1) possono assumere qualsiasi valore, infatti, dopo aver determinato (n-1) scarti, l'ultimo valore sarebbe automaticamente definito, dato che la somma degli scarti dalla media è per definizione zero. Per questo motivo la statistica: varianza campionaria ha solo (n-1) gradi di libertà.



Inferenza: è l'operazione che si compie quando si traggono conclusioni sulla popolazione a partire dal campione di individui osservato.

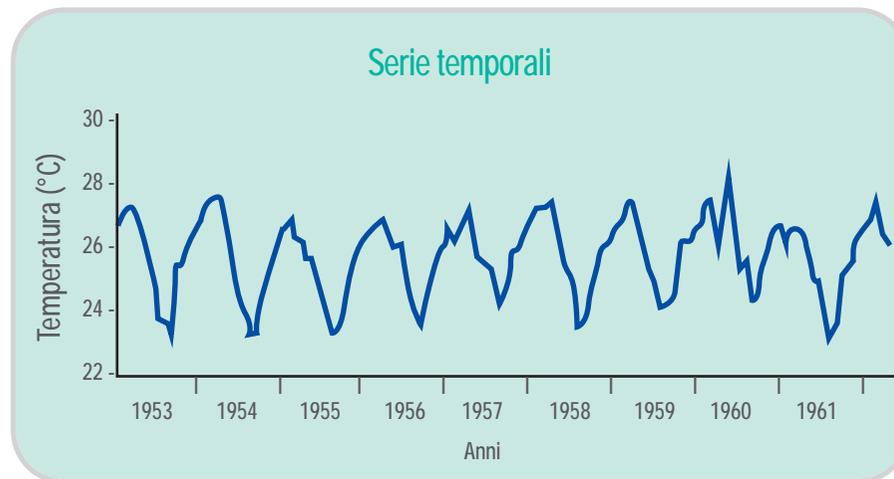
Tecniche dell'inferenza statistica sono la stima di parametri ignoti della popolazione mediante l'**intervallo di confidenza** e il **test di significatività** che consente di decidere se accettare o meno l'ipotesi nulla di uguaglianza o di non correlazione sulla base dei risultati osservati.

Medicina basata sulle evidenze: La medicina basata sulle prove di efficacia è l'integrazione della competenza clinica individuale con le migliori prove di efficacia identificate attraverso una ricerca sistematica della letteratura

Serie temporali: collezione di osservazioni raccolte sequenzialmente nel tempo.

Es: nella figura sono riportate le temperature rilevate nel tempo.

Esistono tecniche di analisi specifiche per lo studio di serie temporali.





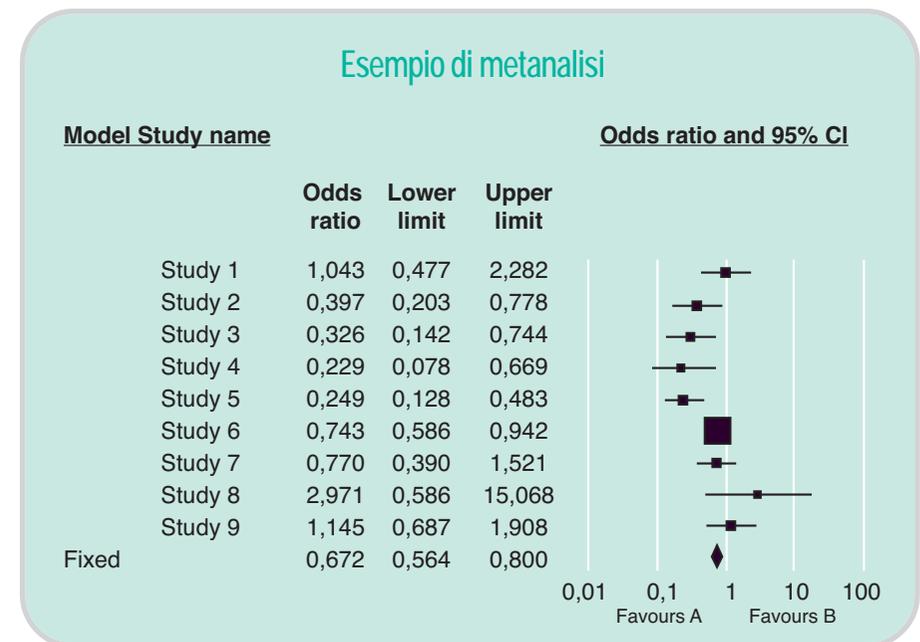
Metanalisi: La metanalisi è una tecnica statistica che permette di combinare i dati di più studi condotti su di uno stesso argomento, generando un unico dato conclusivo per rispondere a uno specifico quesito clinico. La metanalisi risulta utile quando esiste incertezza nella valutazione di efficacia di un trattamento, o perché i risultati dei singoli studi non sono univoci, oppure perché i singoli studi sono effettuati su pochi pazienti e - considerati singolarmente - sono scarsamente affidabili.

La combinazione dei dati diminuisce l'imprecisione dei risultati dei singoli studi. Il risultato complessivo è espresso con le stesse misure di associazione utilizzate per i singoli studi (rischio relativo, odds ratio, ecc).

La figura mostra i risultati di una metanalisi degli studi che valutano l'effetto di un trattamento A vs B su un **end-point** di efficacia. I risultati sono espressi come **odds ratio**. Graficamente, la linea verticale in mezzo indica il punto di pari efficacia fra i trattamenti a confronto (odds ratio = 1).

Le linee orizzontali rappresentano invece l'**intervallo di confidenza** per ogni singolo studio, mentre il punto centrale rappresenta la stima puntuale dell'odds ratio (il suo spessore è direttamente proporzionale al numero di pazienti nello studio).

Il diamante in basso rappresenta il risultato cumulativo della metanalisi; che mostra, in questo caso, che l'impiego del farmaco A riduce la frequenza di eventi.





Outlier: è una osservazione situata a una distanza abnorme da altri valori in un campione casuale di una popolazione. Causa di outliers, possono essere sia errori grossolani (es. sbagli di trascrizione, unità, conversione, scambio campione, ecc) che valori estremi, o veri dati discordanti.

Gli outliers dovrebbero comunque essere studiati con attenzione: spesso, infatti, contengono preziose informazioni sul processo in esame, sulla raccolta dei dati, o sul processo di registrazione.

Benché in ambito scientifico vi siano posizioni contrastanti sulle modalità di intervento e trattamento dei valori outliers, esiste tuttavia un largo consenso in merito alla necessità di preservare l'integrità dei dati.

Quindi prima di considerare la possibile eliminazione di questi dati, si dovrebbe cercare di capire il motivo della loro comparsa e se esiste la probabilità che valori simili possano continuare a presentarsi.

Nell'esempio si osserva come un Outlier può causare una forte distorsione della Media e del Limite di confidenza al 95% della Media.

Esempio di Outlier

	Dati	Mediana	Media	Interv. Conf 95% Media
Valori reali	1 3 5 9 12	5	6,0	(0,45 ; 11,55)
Errore trascriz.	1 3 5 9 120	5	27,6	(-36,63 ; 91,83)

Pilota studio: studio che ha come scopo stimare la variabilità della misura che si intende valutare e l'effetto che ci si può ragionevolmente attendere da un trattamento. Solitamente si decide di intraprendere uno studio pilota quando non esistono dati in letteratura relativi alla variabile oggetto dello studio e non si hanno di conseguenza stime della deviazione standard o della media, nel caso di variabili continue, o della proporzione, nel caso di variabili discrete, che possano essere utilizzate per il calcolo della dimensione campionaria.

Popolazione: si intende per popolazione la totalità degli elementi che ha determinate caratteristiche da cui si estrae il campione oggetto dello studio. La statistica usa le informazioni tratte dal **campione** per fare **inferenza** circa la popolazione dei soggetti in studio.

INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI



Scala nominale: è la scala di misura assunta dai dati che descrivono un particolare attributo: es: morto o vivo, tipo di gruppo sanguigno, sesso.

La distribuzione dei dati si può descrivere con la **distribuzione di frequenza**.

Scala ordinale: la scala di misura assunta da dati categorici, ma che possono essere disposti in ordine di grandezza, es: i punteggi di un questionario.

La distribuzione dei dati si può descrivere con la **mediana** ed i **percentili**.



Significatività statistica (p value): il valore di p ottenuto con un test statistico è la probabilità di ottenere un risultato come quello osservato (o più sbilanciato) se è vera l'ipotesi nulla stabilita. Più piccola è questa probabilità, più è improbabile che l'ipotesi nulla sia vera, e quindi si può rigettare l'ipotesi nulla e affermare così che il test è statisticamente significativo. Il valore soglia di p stabilito per convenzione per affermare che un test è statisticamente significativo è 0.05, ovvero valori inferiori a 0.05 vengono considerati statisticamente significativi.

Es, nelle sperimentazioni cliniche il test riguarda spesso l'effetto di due trattamenti. L'ipotesi nulla afferma che non vi è differenza, ovvero la media o la proporzione della variabile in studio non è differente tra i due gruppi e la differenza osservata è solo casuale. Il valore di p ottenuto con il test adeguato assegna una probabilità all'ipotesi nulla e consente di decidere se accettarla o meno.

Se otteniamo un valore di $p=0.06$ non avremo sufficiente certezza per rifiutare l'ipotesi nulla. Questo non significa che non vi sia realmente una differenza, ma l'esperimento condotto non consente di concludere rigettando l'ipotesi nulla di uguaglianza. Poiché si parla di probabilità, il valore di p ottenuto è l'**errore alfa**.



Significatività clinica: indica l'importanza dell'effetto clinico. Una differenza può essere statisticamente significativa, ma non mostrare alcun interesse clinico. Ad esempio se un farmaco abbassa la pressione di 0.5 mmHg rispetto al trattamento standard, questo effetto può risultare statisticamente significativo (probabilmente perché lo studio è stato condotto su un numero elevato di pazienti), ma non è clinicamente rilevante.

Stima: uno degli scopi della statistica è la stima dei parametri ignoti della **popolazione** a partire da un **campione**. La media m calcolata sul campione è una stima di μ (media della popolazione), così come la proporzione p calcolata sul campione è una stima di π (proporzione vera della popolazione) e la deviazione standard s calcolata sul campione è una stima di σ (deviazione standard della popolazione).





Disegno dello studio

Dimensione campionaria: è la dimensione del campione che viene determinata nella fase di organizzazione dell'esperimento, tenendo conto dei "rischi" che lo sperimentatore è disposto a correre nell'**inferenza**. Se lo scopo dell'esperimento è ottenere una stima del parametro della popolazione, il ricercatore può quindi decidere quanto vuole essere preciso nella stima e determinare quindi di quanti soggetti ha bisogno per il suo scopo.

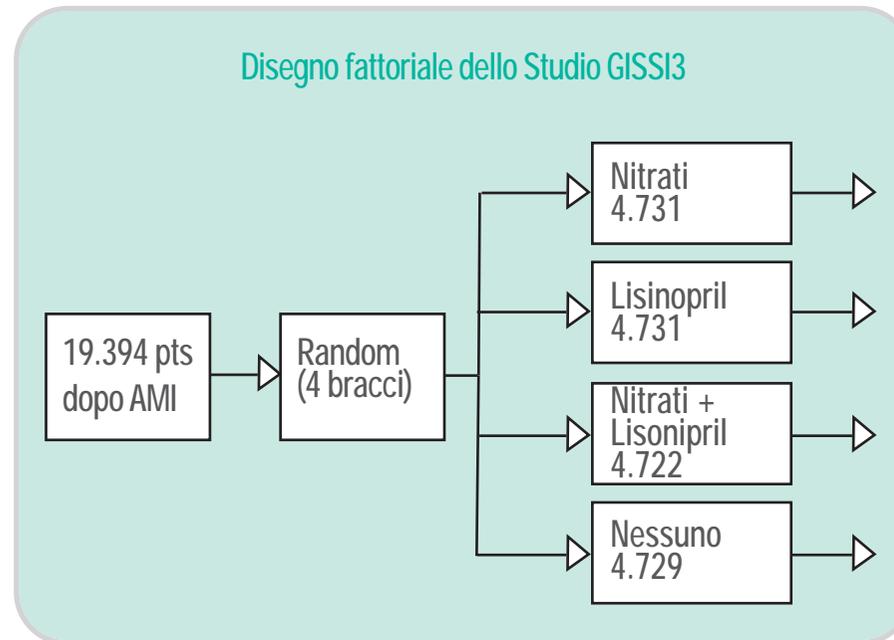
Se lo scopo è confrontare due gruppi (es. sottoposti a trattamenti diversi), è possibile determinare la dimensione di ciascuno dei gruppi a confronto in modo tale che siano contemporaneamente verificati i due rischi di **errore α** e **errore β** prestabiliti.



Nel caso del confronto di medie occorre inoltre conoscere la dispersione della variabile in studio (ovvero la deviazione standard), da dati di letteratura o da studi preliminari, e la minima differenza che si vuole evidenziare con l'esperimento e che si ritiene quindi clinicamente importante.

Nel caso del confronto di proporzioni occorre invece conoscere la proporzione attesa nel gruppo di confronto (standard) e la minima differenza di proporzioni che sarebbe interessante rilevare da un punto di vista scientifico.

Si noti che se lo studio è dimensionato in modo corretto, anche se non mostra una differenza statisticamente significativa, è informativo.



Disegno fattoriale: è un disegno dello studio che consente di valutare due o più trattamenti contemporaneamente.

Con due trattamenti in sperimentazione, i pazienti vengono randomizzati a ricevere un trattamento A o un trattamento B o un trattamento A+B o un trattamento di controllo che non include né A né B, come ad esempio nello studio GISSI3 riportato in figura.

End-point/outcome: è la variabile di maggior interesse sulla base della quale viene decretato l'effetto del trattamento. Deve essere decisa a priori, nel momento della stesura del protocollo. È importante per determinare la dimensione campionaria necessaria per la sperimentazione. Nel caso di **end-points multipli** occorre attivare alcuni accorgimenti per evitare l'**inflazione dell'errore alfa**.

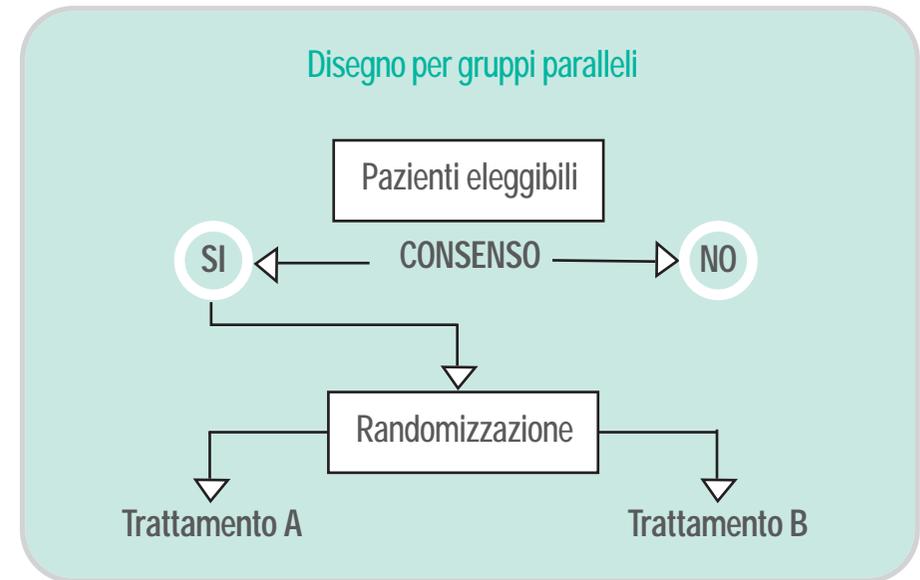
End-points multipli: è possibile che per valutare l'effetto di un trattamento, più di un end point sia considerato. Non è corretto analizzare ognuna di queste variabili indipendentemente, senza aver attivato alcuna procedura di correzione, poiché i risultati possono essere errati, a causa dell'**inflazione dell'errore alfa**. Un approccio possibile è considerare a priori la variabile di **outcome** principale e impostare l'analisi su questa. Le altre variabili vengono considerate secondarie.

Oppure, è possibile considerare più variabili in un'unica variabile composta. Ad esempio nelle sperimentazioni in ambito cardiologico, viene a volte considerata come variabile di outcome MACE (*major adverse cardiovascular events*) composta da morte, infarto miocardio non fatale, ictus, scompenso. Se realmente è necessario considerare più di una variabile come **outcome**, è possibile calcolare, con specifiche procedure quale valore di p considerare per la significatività.



Gruppi paralleli: è il disegno dello studio che prevede che i pazienti vengano divisi in due gruppi di trattamento che vengono confrontati per l'effetto di interesse.

Misurazioni ripetute: è possibile che in un esperimento vengano rilevate più misure in tempi successivi. È necessario che l'analisi distingua tra osservazioni sullo stesso individuo e osservazioni su individui diversi; non è quindi possibile considerare tutte le osservazioni insieme. Deve essere chiaramente definito lo scopo della ricerca, al fine di utilizzare la tecnica di analisi più appropriata.



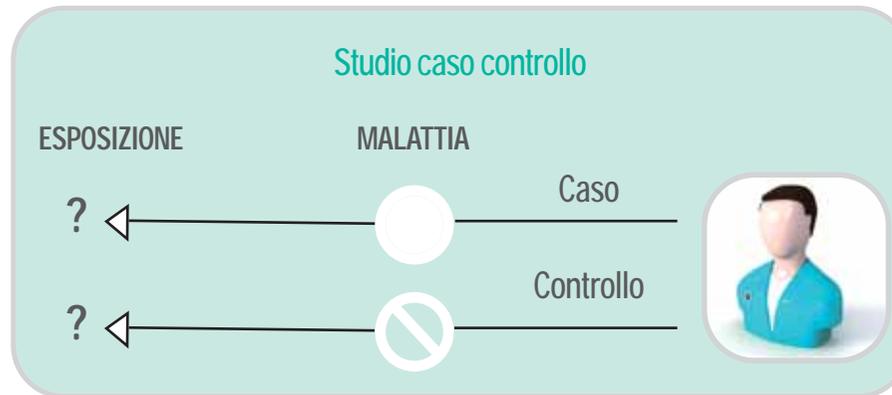
Potenza: è la probabilità di concludere correttamente per una differenza tra gruppi a confronto quando tale differenza esiste realmente. Dipende dall'**errore beta**, in quanto è $1 - \beta$. Ogni ricercatore, prima di intraprendere uno studio, dovrebbe fare un calcolo della potenza dello studio per decidere di quanti soggetti ha bisogno per evidenziare una determinata differenza di interesse clinico. Per questo motivo la definizione della potenza condiziona la **dimensione campionaria** utile per svolgere un esperimento. Solitamente la potenza richiesta per uno studio è dell'80, 90%. Quindi se si sceglie un livello di $\beta = 0.20$, significa che c'è l'80% di probabilità di rilevare la differenza ipotizzata tra gruppi quando questa in realtà esiste.

Protocollo: è un documento formale che contiene la descrizione delle procedure necessarie per condurre la sperimentazione. È necessario per la corretta conduzione di una sperimentazione e deve essere disponibile ai fini della sua valutazione (Comitati Etici, Sponsor, Ricercatori).

Randomizzazione: procedura di assegnazione casuale dei partecipanti ad uno dei bracci dello studio, nel caso del disegno a gruppi paralleli, o ad una successione di trattamenti nel disegno **cross over**. Ha lo scopo di rendere confrontabili i gruppi che dovrebbero, grazie alla randomizzazione, essere simili per tutte le caratteristiche, anche quelle non note, ed avere come unica differenza il trattamento in studio.



La randomizzazione stratificata consiste nella preparazione di liste diverse di assegnazione del trattamento sulla base di determinate caratteristiche dei soggetti che si pensa possano influenzare il risultato dello studio, così da garantirsi un numero uguale di soggetti con quelle caratteristiche nei gruppi di trattamento.



Studio caso controllo: studio **osservazionale** che prima classifica i soggetti in base alla presenza o meno di una determinata patologia e poi indaga sull'associazione della patologia con uno o più fattori di rischio passati (es. attraverso un'intervista al soggetto, oppure una revisione delle cartelle). I soggetti con la patologia sono i casi, i soggetti senza patologia sono i controlli.

E' uno **studio retrospettivo** ed è utile per malattie rare.

Studio cross over: studio in cui ogni soggetto riceve entrambi i trattamenti, ma con un ordine casuale, es i soggetti del gruppo 1 ricevono prima il trattamento A e poi il trattamento B, mentre i soggetti del gruppo 2 ricevono prima il trattamento B e poi l'A.

Solitamente tra un ciclo di trattamento e l'altro intercorre un periodo di sospensione , chiamato 'wash out'.

E' uno studio entro soggetto e quindi ha maggior **potenza**. Occorre però che la patologia in studio sia stabile, cronica e il risultato atteso avvenga in tempi brevi.

Studi di superiorità: sono studi disegnati allo scopo di dimostrare che il nuovo trattamento è superiore a quello di confronto, attraverso la formulazione dell' **ipotesi nulla** della non differenza tra trattamenti. Se tale ipotesi viene rigettata mediante un **test** statistico si conclude per l'ipotesi alternativa di superiorità del nuovo trattamento. Nella formulazione delle due ipotesi viene stabilita una differenza tra i due interventi che si ritiene rilevante dal punto di vista clinico.



Studi di uguaglianza o di non inferiorità: sono studi disegnati allo scopo di dimostrare che il nuovo trattamento è uguale o non peggiore rispetto a quello di confronto, stabilendo a priori una differenza limite che si possa considerare irrilevante dal punto di vista clinico. Possono essere utili quando si vuole verificare se un trattamento che si ritiene più sicuro rispetto a quello di riferimento che offre vantaggi in termini di compliance o di costi, ha comunque uguale efficacia.



Studio di coorte: studio **osservazionale** in cui i soggetti sono divisi, in base alla presenza o meno di una particolare esposizione (es. ipertensione o fumo), in esposti e non esposti e vengono seguiti nel tempo per determinare l'associazione dell'esposizione con una determinata patologia o outcome (es. ictus o cancro). E' uno **studio prospettico**.

Esiste anche uno studio di coorte retrospettivo se sia l'esposizione che l'outcome sono già avvenuti; si analizza però lo studio partendo dalla classificazione dei soggetti in base all'esposizione.

E' adatto per esposizioni rare e permette una misura diretta dell'incidenza della malattia.

Studio osservazionale: le variabili in studio (l'esito clinico ed una presunta causa) vengono monitorate (osservate) in ciascuno dei gruppi retrospettivamente o longitudinalmente, oppure trasversalmente, per valutare eventuali relazioni causa-effetto. Il ricercatore **NON** assegna il fattore studiato (presunta causa o trattamento).

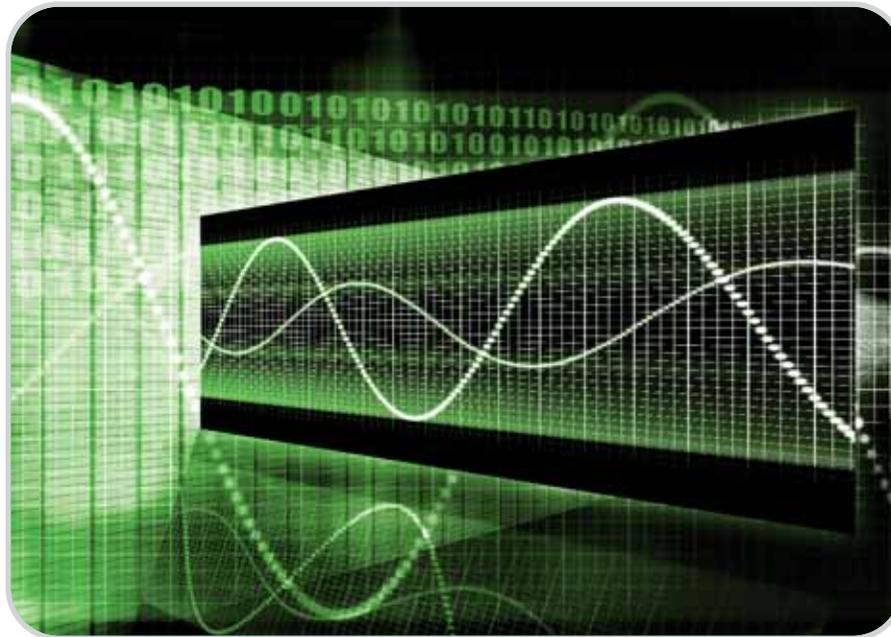
Studio prospettico: studio che identifica i soggetti in base ad una condizione di rischio o a un'esposizione all'inizio dello studio e che li segue nel tempo per osservare gli esiti. Uno studio clinico controllato e randomizzato, ad esempio, è sempre prospettico.



Studio retrospettivo: studio in cui i risultati e le eventuali associazioni con i fattori di rischio in un gruppo di soggetti sono esaminati dopo che si è verificato l'evento. Un classico esempio di studio retrospettivo è lo **studio caso-controllo**.

Solitamente gli studi retrospettivi soffrono di limiti nella qualità e quantità di dati a disposizione.

Studio trasversale: studio osservazionale condotto in un determinato momento su un gruppo di soggetti per stimare la frequenza di una determinata condizione o l'associazione tra due variabili.





Analisi descrittiva

Tabella di contingenza			
Gruppo	maschi	femmine	totale
Trattamento A	10	20	30
Trattamento B	20	20	40
	30	40	70

Contingenza, tabella di: è una tabella che mostra la classificazione dei soggetti secondo una variabile in funzione di un'altra variabile.

Es nella tabella a fianco è mostrata la frequenza dei maschi e delle femmine in due gruppi di trattamento:

Per saggiare se esiste una relazione tra le due variabili solitamente si usa il **test Chi quadrato**.

Deviazione standard: è una misura di variabilità di una serie di dati. Misura la dispersione dei valori intorno alla **media** ed è tanto più bassa quanto più i valori delle diverse osservazioni sono concentrati intorno alla media.

Es: per calcolare la deviazione standard di un campione di 5 bambini i cui valori sono: 10, 7, 9, 6, 8, calcolata la media che è di 8 anni, si sommano gli scarti dalla media al quadrato, $[(10-8)^2+(7-8)^2+\dots]=10$ e si divide per il numero di gradi di libertà ($10/4=2.5$), ottenendo così uno scarto medio dalla media elevato al quadrato (varianza). Per tornare all'unità di misura originale e ottenere la deviazione standard, occorre quindi fare la radice quadrata ($\sqrt{2.5}=1.58$). La deviazione standard campionaria si indica con s . Nel caso della deviazione standard di una popolazione non si divide per il numero dei gradi di libertà, ma per il numero dei soggetti e si indica con σ .



Errore standard: è una misura di precisione della **stima**. È riferita alla distribuzione delle medie campionarie, essendo la deviazione standard delle medie campionarie.

Si calcola: σ/\sqrt{n} , ovvero dividendo la deviazione standard per la radice della numerosità campionaria. Si deduce quindi che tanto maggiore è il campione su cui viene fatta la stima della media, tanto minore sarà l'errore standard e quindi maggiore la sua precisione.

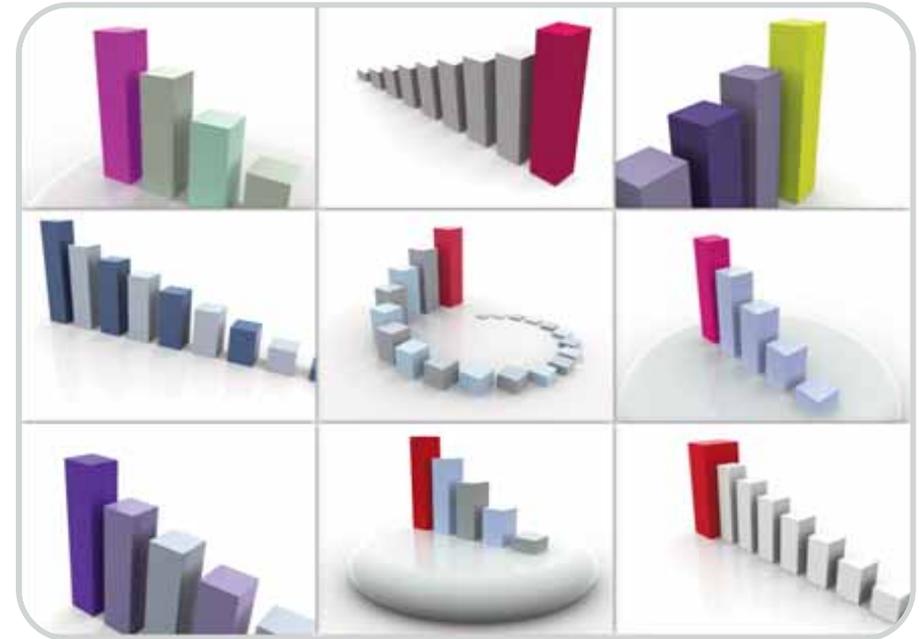
Frequenza assoluta: v. distribuzione di frequenza.

Frequenza cumulata: v. distribuzione di frequenza.

Frequenza relativa: v. distribuzione di frequenza.

Indici di dispersione: Sono misure, calcolate sui dati, che forniscono una descrizione sintetica sulla dispersione dei valori di una distribuzione attorno agli indici di tendenza centrale. Esempi sono: la **varianza**, la **deviazione standard**, l'**intervallo interquartile**.

Indici di tendenza centrale: Sono misure, calcolate sui dati, che forniscono una descrizione sintetica su dove si accentrano i valori della distribuzione. Esempi sono: la **media**, la **moda** e la **mediana**.



INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI



Media: somma dei valori delle osservazioni divisa per il loro numero.

Per esempio per calcolare l'età media in un campione di 5 bambini i cui valori sono: 10, 7, 9, 6, 8, si sommano i valori ($\Sigma(x)=40$) e si divide la somma per il numero dei soggetti ($40/5=8$).

L'età media=8 anni.

È una misura di tendenza centrale, utile per descrivere una serie di dati. Perché la media sia veramente un valore rappresentativo delle distribuzioni occorre però che la distribuzione sia **gaussiana**.

Mediana: è l'osservazione che occupa il valore centrale, quando una serie di dati è ordinata dal valore più piccolo al più grande.

Es: per calcolare l'età mediana in un campione di 5 bambini i cui valori sono: 10, 7, 9, 6, 8, si ordinano: 6,7,8,9,10 e si prende il valore centrale: l'età mediana=8 anni.

Se il numero dei valori fosse pari, si prenderebbe la media dei due valori centrali.

La mediana è una misura di tendenza centrale utile per descrivere sia una distribuzione **gaussiana** (ed in quel caso il valore della mediana coinciderà con quello della **media** e della **moda**) che per descrivere distribuzioni non gaussiane.





Moda: è il valore che ricorre più spesso in una serie di dati.

Es: la moda dell'età in un campione di 5 bambini i cui valori sono: 10, 7, 8, 6, 8, è 8 anni.

È una misura di tendenza centrale, utile per descrivere una serie di dati. Nel caso in cui la distribuzione dei dati sia **gaussiana** il valore della moda, della **mediana** e della **media** coincidono.

Percentile: è il valore al di sotto del quale è compresa la percentuale di distribuzione corrispondente.

Ad esempio se per l'altezza dei bambini di 14 anni di età il decimo percentile corrisponde a 150 cm, significa che solo il 10% dei bambini di quella fascia di età è al di sotto di 150 cm.

I valori di percentile più utilizzati sono la **mediana** ed i **quartili**.

Quartile: è il valore che corrisponde al 25°, al 50° e al 75° **percentile**. Il 25° percentile è chiamato anche primo quartile ed è il valore al di sotto del quale è compreso il 25% dei valori della distribuzione. Il 50° percentile è la mediana.

Il 75° percentile è chiamato anche terzo quartile ed è il valore al di sopra del quale è compreso il 25% dei valori della distribuzione.

Range: è la differenza tra il valore minimo ed il valore massimo di una distribuzione. Ad es. se l'altezza nel campione in studio ha valori da un minimo di 148 ad un massimo di 178, il range è uguale a 30.

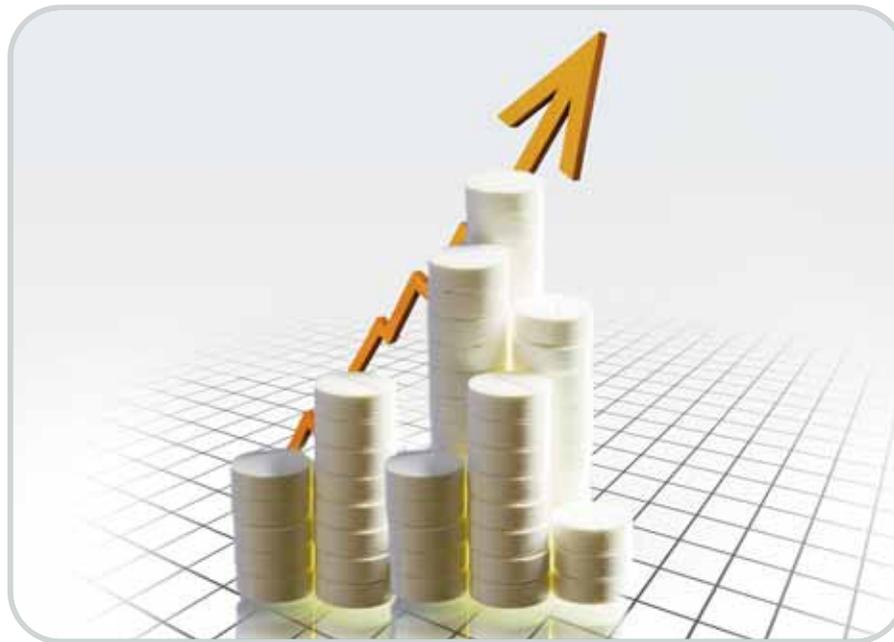
Range interquartile: è la differenza tra i valori in cui sono compresi il 50% dei valori centrali della distribuzione. Il limite inferiore è dato del 25° percentile ed il limite superiore dal 75° percentile.



Statistica descrittiva: la statistica descrittiva è utilizzata per riassumere i dati in un modo chiaro e comprensibile. Es. se si raccolgono dati sul peso di 1000 studenti è possibile mediante la statistica descrittiva, usando un approccio numerico, riassumere i dati in termini di **media** e **deviazione standard**. Oppure si può utilizzare un approccio grafico e mostrare i dati come **istogramma** o come **diagramma a scatola** (box-plot).

L'approccio grafico consente di vedere meglio l'andamento dei dati, l'approccio numerico è più preciso. Poiché un approccio completa l'altro può essere utile presentare entrambi.

Skewness: è una misura riferita alla forma della distribuzione di una variabile. Se una distribuzione ha una coda di valori positiva, si dice che la skewness è positiva.



Varianza campionaria: è una misura di variabilità di una serie di dati osservati su un campione.

Es: per calcolare la varianza di un campione di 5 bambini i cui valori sono: 10, 7, 9, 6, 8, calcolata la media che è di 8 anni, si sommano gli scarti dalla media al quadrato, $[(10-8)^2+(7-8)^2+\dots]=10$ e si divide per il numero di **gradi di libertà** ($10/4=2.5$), ottenendo così uno scarto medio dalla media elevato al quadrato che si indica con s^2 .



Analisi inferenziale

Aggiustamento per fattori prognostici: è una procedura che consente di tener conto del possibile sbilanciamento tra gruppi a confronto per alcuni fattori rilevanti sulla variabile di **outcome**. Ad esempio è possibile che, nonostante la **randomizzazione**, due gruppi posti a confronto per verificare l'effetto di un farmaco antitumorale, possano differire per la presenza di linfonodi positivi (un fattore riconosciuto importante per la prognosi).

Mediante tecniche di analisi, quali l'analisi della covarianza o l'analisi di regressione, è possibile aggiustare il confronto in modo da minimizzare l'effetto della variabile confondente.



Analisi della varianza: è un'analisi utilizzata per saggiare differenze tra le medie di più di due gruppi di soggetti.

L'analisi calcola il valore della statistica **F** a cui è associato un valore di probabilità (**p**) che permette di rifiutare o accettare l'**ipotesi nulla** di uguaglianza tra le medie di tutti i gruppi. Se l'**ipotesi nulla** viene rigettata e si conclude quindi per una differenza non casuale tra le medie dei vari gruppi, è possibile poi effettuare dei test post-hoc che consentono di capire quali sono i gruppi diversi.

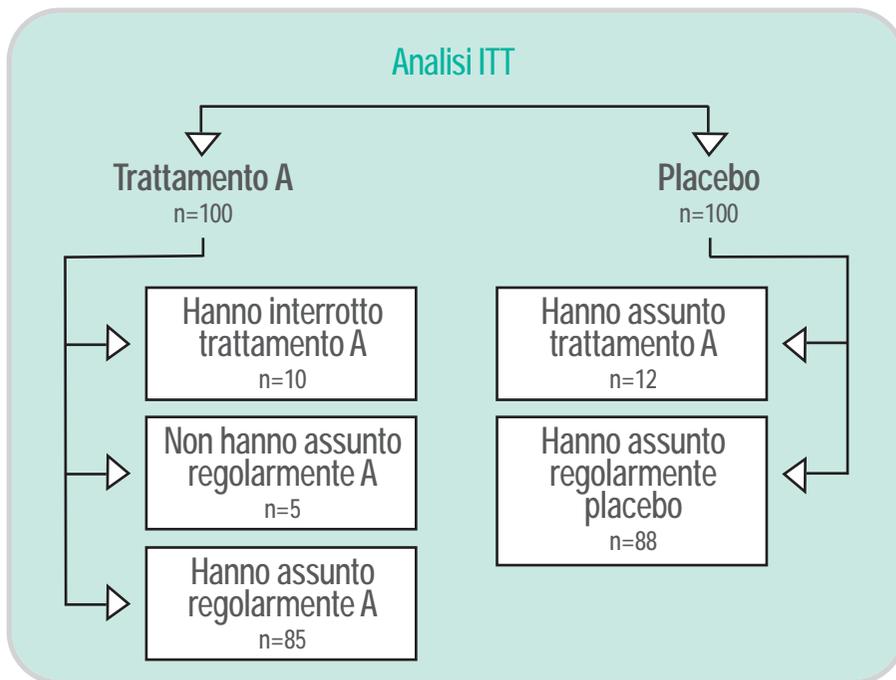
Analisi di sottogruppi: analisi condotta in sottogruppi di pazienti allo scopo di comprendere se esiste un gruppo di soggetti per i quali il trattamento funziona (esempio: viene confrontato l'effetto del trattamento solo nei soggetti maschi, oppure solo nei soggetti con un particolare sintomo). Queste analisi possono condurre a risultati fuorvianti a causa dell'**inflazione dell'errore alfa**.

È possibile effettuare alcune analisi su gruppi limitati, se specificate a priori nel protocollo. Per analizzare l'effetto del trattamento in un sottogruppo di pazienti verso un altro è possibile effettuare un test di **interazione** su tutto il campione e, solo se questo è significativo, è corretto presentare i dati separatamente nei due gruppi.



Analisi intermedie: si tratta di analisi effettuate prime della fine prevista della sperimentazione. Devono essere decise a priori e specificate nel protocollo. Se lo scopo dell'analisi è solo la verifica delle assunzioni fatte per progettare il protocollo (ad esempio la frequenza degli eventi prevista) l'unica decisione che può essere presa è relativa alla **numerosità campionaria**, ovvero è possibile verificare se la numerosità decisa nel protocollo, alla luce degli eventi effettivamente accaduti, è sufficiente per la **potenza** desiderata. Se lo scopo dell'analisi intermedia è invece l'eventuale interruzione del trattamento, qualora si osservino le differenze tra i trattamenti, occorre adottare le procedure per evitare l'**inflazione dell'errore alfa**, adottando criteri di significatività più restrittivi.

Analisi multivariata: comprende varie tecniche di analisi che consentono di stimare l'effetto indipendente di più fattori di rischio o esposizioni su una variabile di esito, ad esempio una determinata malattia. Per esempio si vuole stimare l'effetto dell'età, della pressione, del colesterolo sull'infarto. Oppure si vuole stimare l'effetto dell'età e del peso sul valore di pressione sistolica. Le tecniche di analisi multivariata considerano simultaneamente l'effetto di più variabili. Il tipo di modello utilizzato dipende dalla variabile di esito.



Analisi secondo intenzione al trattamento (ITT): è l'analisi condotta confrontando i gruppi di pazienti come sono stati assegnati alla **randomizzazione** e non secondo il trattamento che hanno realmente assunto. L'analisi corretta, secondo l'intenzione al trattamento, confronta i pazienti assegnati al trattamento A verso placebo, ignorando i pazienti che hanno cambiato il trattamento o che non lo hanno più assunto.

Nell'esempio a fianco l'analisi ITT confronta i 100 pazienti randomizzati al trattamento A verso i 100 pazienti randomizzati a placebo.

Questa è considerata l'analisi più sicura poiché solitamente i soggetti che deviano dal protocollo sono molto diversi da quelli aderenti al protocollo (effetti collaterali, il farmaco non era efficace, soggetti più ammalati).

Si confronta quindi l'effetto di due trattamenti come si osserva nella pratica clinica corrente: alcuni pazienti non sono aderenti alla prescrizione medica per diversi motivi o devono sospendere l'assunzione del farmaco per eventi avversi.



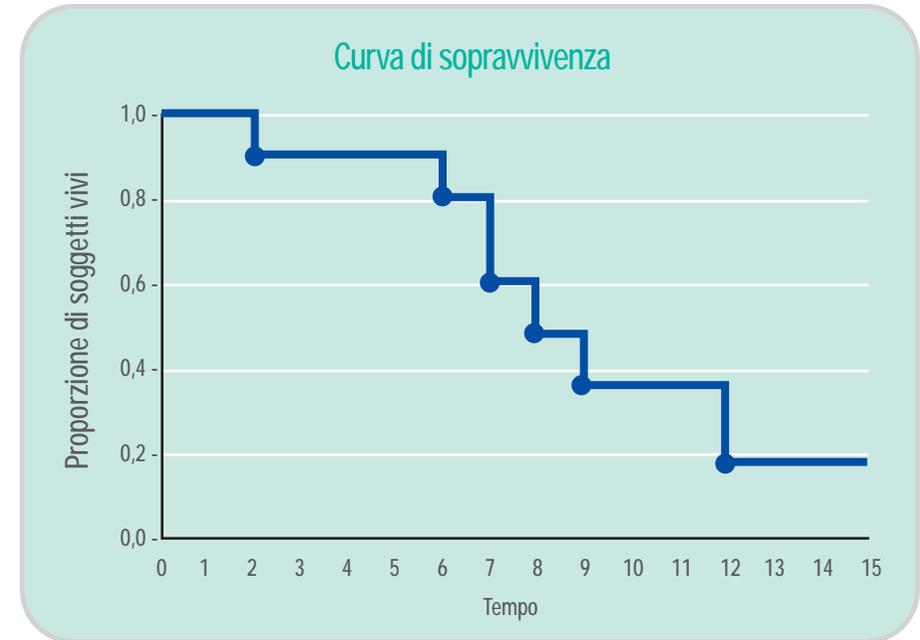
INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI

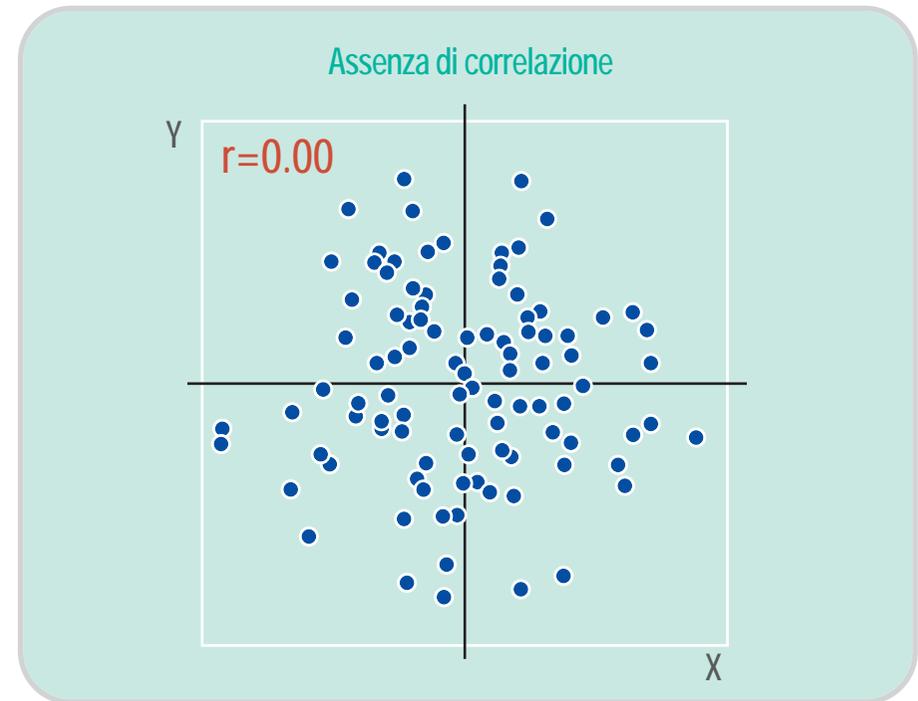
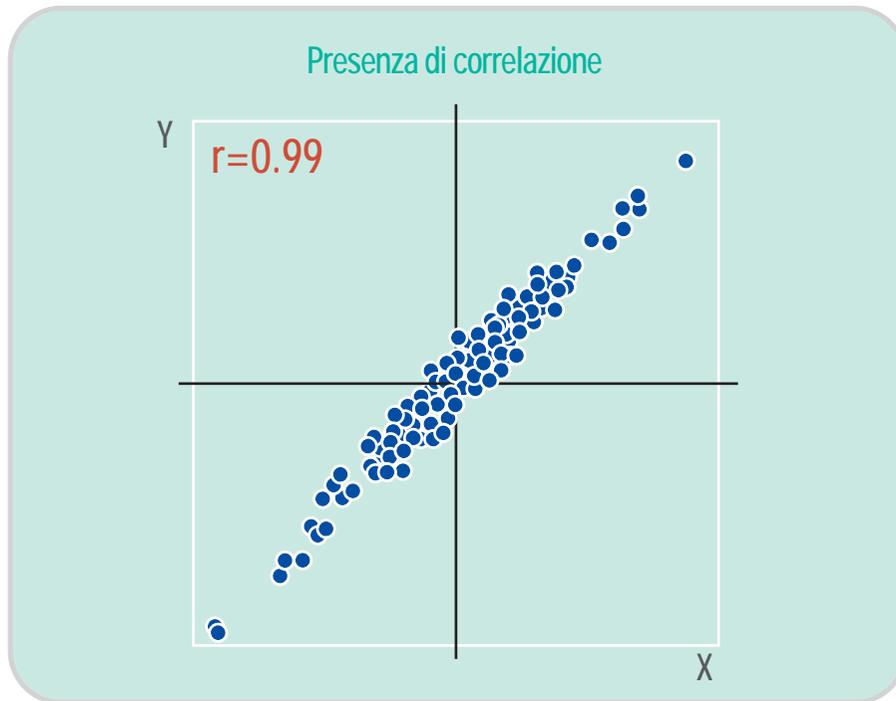
Analisi di sopravvivenza: analisi adatta per gli studi in cui i soggetti entrano nella sperimentazione privi dell'evento oggetto di interesse (solitamente morte o sviluppo di una certa malattia) e sono seguiti per un certo tempo.

Alcuni soggetti svilupperanno l'evento, altri non lo svilupperanno e di altri saranno perse le tracce. In questi ultimi casi abbiamo un'informazione incompleta circa l'outcome dei soggetti: sappiamo solo che fino ad un certo momento erano privi dell'evento (censored).

Per caratterizzare le modalità di insorgenza dell'evento morte o malattia si utilizza la stima della curva di sopravvivenza, che rappresenta la funzione di sopravvivenza sull'asse delle y, ovvero la probabilità che un individuo sopravviva oltre il tempo t, rappresentato sull'asse delle x.

Il metodo più utilizzato per la costruzione della curva di sopravvivenza è il metodo di Kaplan e Meyer.





Coefficiente di correlazione di Pearson/Spearman: la correlazione tra due variabili rappresenta la forza con cui due variabili sono associate. L'associazione lineare è misurata solitamente con il coefficiente di correlazione di Pearson, nel caso in cui le variabili abbiano una distribuzione gaussiana o con il coefficiente di correlazione di Spearman, nel caso in cui le variabili non abbiano una distribuzione gaussiana. Entrambi i coefficienti hanno un valore che può variare da -1 a $+1$ e hanno valore $+1$ o -1 quando l'associazione è massima e 0 quando non esiste associazione.

Potremmo, ad esempio, essere interessati a valutare il grado di associazione tra l'altezza e il peso "della stessa persona" all'interno di un gruppo di persone, tra il reddito medio pro-capite di un Paese e il tasso di mortalità neonatale, tra età della madre e numero di nati affetti da sindrome di Down.

E' bene ricordare che associazione non significa causalità.



Concordanza: misura l'accordo tra clinici o tra strumenti diversi. Se le prove sono effettuate da clinici diversi o con strumenti diversi sugli stessi pazienti, si valuta la concordanza tra osservatori o tra strumenti, se lo stesso clinico valuta gli stessi pazienti, o lo stesso strumento viene utilizzato più volte sugli stessi pazienti, si valuta la concordanza entro osservatore o entro strumento.

Se la misura rilevata può essere espressa in categorie si calcola la misura Kappa di concordanza, se le misure sono continue la concordanza può essere valutata con il grafico di Bland e Altman.

Confondente: variabile che altera la relazione vera esistente tra l'esposizione e la malattia. Un confondente è quindi: un fattore associato alla malattia, ma anche un fattore associato all'esposizione e quindi diversamente distribuito tra esposti e non esposti. Se si ha confondimento la misura di rischio osservato (grezza) differisce da quella strato specifica, con gli strati definiti sulla base di valori della variabile confondente.

	Consumo di caffè		
	si	no	
CHD	26	14	40
No CHD	14	26	40

Odds-ratio= 3,4

Es: si indaga con uno **studio caso-controllo** se il caffè sia un fattore di rischio cardiovascolare (CHD). Di seguito i risultati osservati.

Si calcola l'**odds-ratio** come misura di rischio: **OR=3.4**.

	Consumo di caffè		
	si	no	
Fumo	30	10	40
Non fumo	10	30	40

Odds-ratio= 9 (forte associazione tra fumo di sigaretta e consumo di caffè)

Ma il fumo potrebbe essere una variabile confondente. Occorre verificare se è più frequente negli esposti (coloro che consumano caffè).

Si calcola l'**odds-ratio** come misura di rischio: **OR=9**.



ANALISI STRATIFICATA PER ABITUDINE AL FUMO

NON FUMATORI	Consumo di caffè		
	si	no	
CHD	2	6	8
No CHD	8	24	32
Odds-ratio= 1			

FUMATORI	Consumo di caffè		
	si	no	
CHD	24	8	32
No CHD	6	2	8
Odds-ratio= 1			

Se stratifichiamo l'analisi per fumo, l'odds-ratio in entrambi i casi è uguale a 1. Quindi per questo studio il fumo è un forte confondente nella relazione tra CHD e consumo di caffè poiché l'OR non aggiustato del caffè era di 3.4, invece, tenendo conto del confondente fumo, ottengo un'OR di 1.

Covariata: variabile usata nell'analisi per correggere, aggiustare o modificare l'effetto di una variabile indipendente sulla dipendente. Ad esempio in una analisi per studiare l'effetto di un farmaco sulla pressione può essere utile usare come covariata l'età, per studiare l'effetto del farmaco sulla pressione, tenendo in considerazione (cercando di rimuovere) l'effetto dell'età.

Fisher, test di: è un test statistico che serve ad analizzare le tabelle di contingenza per stabilire se c'è una relazione tra due caratteristiche categoriche e due gruppi di soggetti, quando le celle hanno delle frequenze attese inferiori a 5 e non sono quindi rispettate le assunzioni per effettuare il **test del Chi quadrato**.

Inflazione dell'errore alfa: può accadere che, quando vengono analizzate contemporaneamente più variabili come **end point** principali, oppure si fanno **analisi dei sottogruppi** o **analisi ad interim**, che il valore di **errore alfa** considerato per la significatività statistica non è quello deciso a priori (solitamente 5%) poiché, essendo questo una probabilità di errore, per le regole della probabilità, quante più variabili vengono testate, tanto più è probabile concludere per un effetto che sembra più grande di quello che è in realtà. Questo fenomeno prende il nome di: inflazione dell'errore alfa. E' possibile tenerne conto in fase di progettazione dello studio pianificando i confronti a priori o diminuendo la soglia del valore di p per dichiarare la significatività. Nel caso di test multipli o ripetuti, esistono varie procedure per determinare la soglia del valore di p adeguata, la più semplice delle quali è quella di **Bonferroni**.



Interazione: situazione in cui la direzione o la grandezza della relazione tra due variabili dipende dal valore di una o più variabili diverse.

Ad esempio l'effetto dell'altezza sulla variabile peso può essere diverso nei maschi e nelle femmine, come rappresentato graficamente di seguito: all'aumentare dell'altezza aumenta di più il peso nei maschi che nelle femmine.

Intervallo di confidenza: intervallo numerico che quantifica l'incertezza di un risultato. E' costruito in modo tale che contiene il parametro della popolazione stimato sul campione con una probabilità decisa a priori dal ricercatore (livello di confidenza).

Solitamente il livello di confidenza scelto è del 95%. Es: devo stimare l'età dei soggetti afferenti ad un determinato corso. Campione 25 soggetti e ne registro l'età media: 25 anni e la deviazione standard: 5 anni. Calcolo l'intervallo di confidenza al 95%:

$$25 \pm 2.064 * 5 / \sqrt{25} = 25 \pm 2.064$$

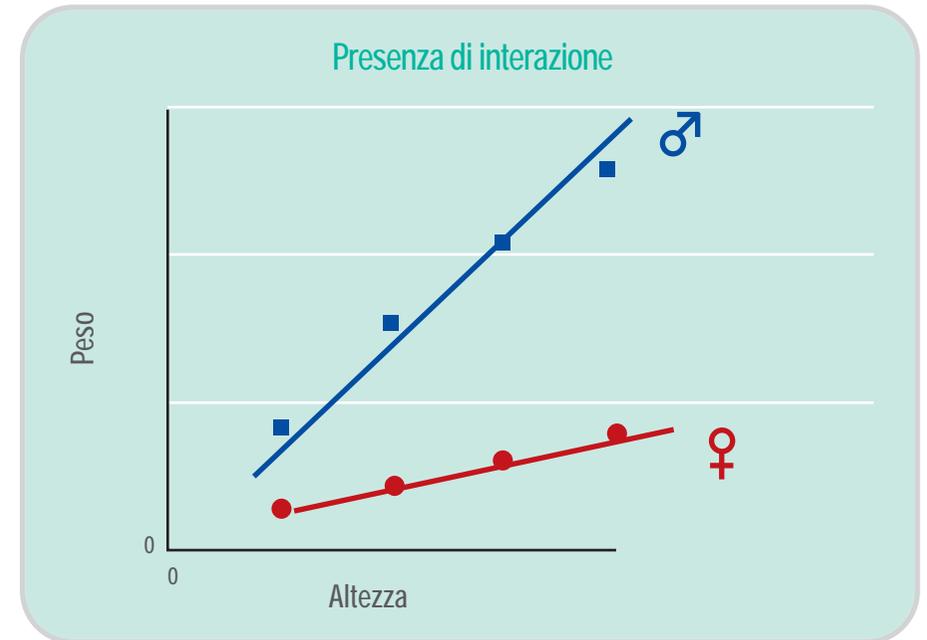
dove 2.064 è il valore della distribuzione t di Student che lascia il 5% dell'area sottesa dalla curva nelle due code della distribuzione;

$5 / \sqrt{25}$ è l'errore standard.

L'intervallo di confidenza al 95% risultante è: 22.936; 27.064. Questo significa che, avendo stimato la media dell'età sul campione si può affermare con una certezza del 95% che la vera media della popolazione dei soggetti afferenti al corso è compresa tra 23 e 27 anni.

Più piccolo è l'intervallo di confidenza, più precisa è la stima.

Non solo per la media, ma per la stima di qualsiasi parametro è possibile calcolare l'intervallo di confidenza (es: rischio relativo, proporzioni...).



INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI



Ipotesi nulla: è un termine usato per indicare l'ipotesi statistica saggiata in uno studio. Il test statistico è costruito in modo tale che, sulla base dei risultati ottenuti da uno studio, si decida se è possibile rigettare l'ipotesi nulla, la quale asserisce che le differenze eventuali osservate sono solo ottenute per effetto del caso.

Ad esempio, in un esperimento in cui si confronta l'effetto di due trattamenti diversi somministrati a due gruppi e si analizzano le pressioni medie dopo il trattamento, l'ipotesi nulla afferma che le eventuali differenze osservate nelle medie sono solo dovute ad una fluttuazione casuale. Se la probabilità, ottenuta con il **test statistico** adatto è molto bassa, l'ipotesi nulla viene rigettata ed i risultati vengono descritti come **statisticamente significativi**.

Log-rank test: test statistico che consente di confrontare le curve di sopravvivenza tra gruppi di pazienti diversi. L'ipotesi nulla è che la variabile che definisce i gruppi (ad esempio il trattamento diverso) abbia lo stesso effetto sulla sopravvivenza.

Rango: è un valore assegnato ai singoli dati di una distribuzione in base all'ordine che occupa.

Es: su un campione di 5 soggetti ho i seguenti valori: 5; 1; 20; 2; 5; 100. Li ordino e attribuisco un rango ad ogni soggetto, ottenendo:

Valori	Ranghi (Rank)
1	1
2	2
5	3.5
5	3.5
20	5
100	6

A valori uguali attribuisco la media dei ranghi che avrei attribuito se non fossero stati uguali.



Regressione analisi di: analisi che stima quanto una variabile cresce o decresce in media all'aumentare di un'altra variabile. È possibile stimare una retta di regressione lineare che passi il più possibile vicino ai punti osservati.

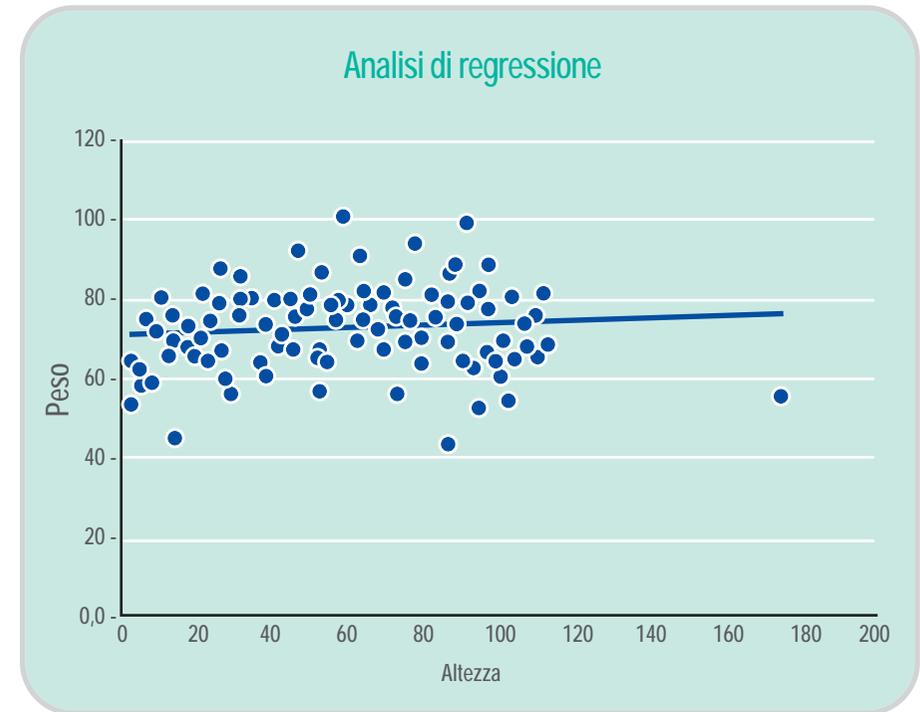
La retta di regressione consente di trovare il valore predetto della variabile y per ogni valore di x .

Regressione logistica: è una tecnica di **analisi multivariata** in cui la variabile dipendente è dicotomica (es. malato/ non malato, successo/insuccesso). La regressione logistica può essere usata per stimare l'associazione o l'effetto di una esposizione su una determinata condizione (es una malattia) anche aggiustando la relazione per eventuali variabili **confondenti**.

È possibile stimare l'**odds ratio** ed il relativo intervallo di confidenza per ogni variabile inclusa nel modello di regressione logistica. L'odds ratio si ottiene facendo l'esponenziale del coefficiente angolare ottenuto mediante l'analisi.

Stratificazione: procedura che divide in sottogruppi il campione di soggetti da analizzare in base a determinate caratteristiche di interesse, esempio: età, sesso, durata di malattia. È possibile confrontare i diversi strati in modo separato per verificare se, ad esempio, i gruppi rispondono in modo diverso a un trattamento o se gli effetti del trattamento differiscono tra i gruppi. Questa procedura può essere utilizzata in fase di disegno dello studio nella **randomizzazione stratificata**.

Occorre eseguire con cautela l'analisi nei sottogruppi per non incorrere nell'inflazione dell' **errore alfa**.





Test Chi quadrato: è un test statistico che serve ad analizzare le tabelle di contingenza per stabilire se c'è una relazione tra due o più caratteristiche categoriche e due o più gruppi di soggetti.

OSSERVATI	Miglioramento		
Gruppo	si	no	totale
Trattamento A	25	25	50
Trattamento B	40	10	50
	65	35	100

ATTESI	Miglioramento		
Gruppo	si	no	totale
Trattamento A	32.5	17.5	50
Trattamento B	32.5	17.5	50
	65	35	100

Serve per confrontare le proporzioni osservate nel campione in studio con quelle attese sotto l'**ipotesi nulla** di non differenza delle proporzioni tra i vari gruppi:

Es: voglio vedere se la proporzione di soggetti migliorati con il trattamento A è diverso dalla proporzione di migliorati con il trattamento B:

Devo calcolare di quanto differiscono le tabelle degli osservati e degli attesi.

Per calcolare gli attesi sotto l'ipotesi nulla di uguaglianza delle proporzioni dobbiamo applicare la stessa proporzione di miglioramento osservata sul totale (65%) ad ogni singolo gruppo di trattamento, ottenendo la tabella degli attesi (tabella in basso):

O= osservati
E = attesi (expected)

$$\text{Chi quadrato } (X^2) = \sum \frac{(O-E)^2}{E}$$

$$= \frac{(25-32,5)^2}{32,5} + \frac{(25-17,5)^2}{17,5} + \frac{(40-32,5)^2}{32,5} + \frac{(10-17,5)^2}{17,5} = 9,89$$

Sulle tavole della distribuzione del Chi quadrato, il valore 9.89 con 1 **grado di libertà** (perché la tabella di contingenza è 2x2) corrisponde ad un valore di **p value**<0.01, quindi rifiuteremo l'ipotesi nulla di uguaglianza delle proporzioni e concluderemo che c'è differenza tra i due gruppi di trattamento nella percentuale di soggetti migliorati.

Se le frequenze attese sono inferiori a 5 unità, è corretto ricorrere al **test esatto di Fisher**.



Test di Mann-Whitney: è un test non parametrico utile per il confronto di due gruppi di soggetti. È l'analogo non parametrico del **t-test per dati indipendenti**.

Test di Wilcoxon: è un test non parametrico utile per il confronto di dati appaiati o di un solo gruppo di soggetti osservati prima e dopo un trattamento. È l'analogo non parametrico del **t-test per dati appaiati**.

Test non parametrici: test statistici che non richiedono assunzioni sulla forma della distribuzione. Sono basati sull'analisi dei **ranghi**. Sono adatti per l'analisi di punteggi o di variabili che hanno una distribuzione non simmetrica attorno alla **media**.



Test parametrici: test statistici che richiedono assunzioni sulla forma della distribuzione della variabile in studio, solitamente richiedono che i dati abbiano una distribuzione **Gaussiana**. Sono chiamati parametrici poiché si basano sulla stima dei parametri della popolazione (media, deviazione standard).

Test statistico: è una procedura che consente di decidere se un'ipotesi circa i risultati di uno studio è vera o falsa. L'ipotesi viene saggiata mediante l'analisi dei risultati ottenuti da un **campione**, calcolando una statistica appropriata che consente di ottenere un valore di probabilità associato a quei risultati ottenuti che permette o meno di rigettare l'**ipotesi nulla**.

Con questa procedura è convenzione rigettare l'**ipotesi nulla** saggiata quando il valore di probabilità ottenuto è del 5% o meno, ovvero solo 5 volte su 100 potrebbe verificarsi quel risultato se fosse vera l'**ipotesi nulla**.

INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI



T-test o test t di Student: è il test più utilizzato per il confronto di medie. Rientra nel capitolo dei metodi parametrici, richiede quindi l'assunzione che la variabile da confrontare abbia una distribuzione **Gaussiana**.

Può essere utilizzato:

1. per il confronto della media campionaria con una media presunta di popolazione, ad esempio: ci si chiede se un campione di soggetti con un determinata patologia abbia un valore di laboratorio diverso da quello della popolazione generale;
2. per il confronto di due medie campionarie, ad esempio: si vuole verificare l'effetto di un farmaco sulla pressione e si confrontano le medie della pressione in due gruppi di trattamento. Si utilizza quindi un t-test per dati indipendenti;
3. per il confronto di medie di una stessa variabile rilevata sullo stesso soggetto in due occasioni diverse o di medie di due gruppi appaiati, ad esempio: si vuole verificare l'effetto di una dieta sulla variazione di peso di un gruppo di soggetti sottoposti al regime dietetico. Si utilizza quindi un t-test per dati appaiati.

Z-score: indica di quanto e in quale direzione rispetto alla **media** della sua distribuzione si scosta un valore. È espresso in unità di **deviazioni standard**. Se trasformassimo ogni valore di una distribuzione in z score corrispondenti, per come è costruito lo z-score, otterremmo una distribuzione con **media=0** e **deviazione standard=1**.

La formula per convertire un valore nello z-score corrispondente è:

$$Z_x = \frac{X - \mu_x}{\sigma_x}$$

dove μ e σ sono rispettivamente la media e la deviazione standard.



Test diagnostico

Accuratezza: Nella teoria degli errori, l'accuratezza (validity) è il grado di corrispondenza del dato teorico, desumibile da una serie di valori misurati, con il dato reale o di riferimento. Facendo una analogia con una serie di frecce scagliate su un bersaglio, più il centro del gruppo di frecce si avvicina al centro del bersaglio, più la serie di tiri è accurata.

Falso negativo: risultato negativo di un test diagnostico che indica l'assenza della malattia in un soggetto malato. Un test diagnostico con una bassa sensibilità ha un'alta percentuale di falsi negativi.

Falso positivo: risultato positivo di un test diagnostico che indica la presenza della malattia in un soggetto sano. Un test diagnostico con una bassa specificità ha un'alta percentuale di falsi positivi.

Stima della sensibilità

Esito del test	Realtà		
	Malati (M+)	Sani (M-)	
(T+)	a	b	a+b
(T-)	c	d	c+d
TOT	a+c <i>totale ammalati</i>	b+d <i>totale sani</i>	N

Sensibilità: riferito a un test diagnostico è la probabilità che quel test dia un risultato positivo nei soggetti nei quali è presente la malattia. Un test con sensibilità 100% risulterà positivo in tutti i soggetti malati; un test poco sensibile risulterà positivo in un numero molto basso di casi malati. Si può anche dire che essa è la proporzione degli individui ammalati che risultano positivi al test.

nella tabella gli individui ammalati sono rappresentati da (a+c) e, fra questi, i positivi al test sono rappresentati da (a); quindi,

la sensibilità si calcola con la proporzione $a/(a+c)$.

Si tratta quindi di una proporzione che può assumere soltanto un valore compreso fra 0 e 1 (esprimibile anche come valore percentuale).



Un test sensibile è da preferire quando è importante non lasciarsi scappare le persone con la malattia, ad es. perché malattia grave e curabile (tubercolosi, morbo di Hodgkin). È utile quando la probabilità della malattia è bassa e lo scopo del test è scoprire la malattia, come nello screening di persone senza sintomi (esami periodici).

Un test sensibile è più utile al clinico quando è negativo in quanto un risultato negativo si trova solo in un paziente non malato (d), ma un risultato positivo si può trovare anche in un sano (b).

Specificità: riferito a un test diagnostico è la probabilità che quel test dia un risultato negativo in tutti soggetti nei quali è assente la malattia. Un test con specificità 100% risulterà negativo in tutti i soggetti sani; un test poco specifico risulterà negativo in un numero molto basso di casi sani. Si può anche dire che essa è la proporzione dei soggetti sani che risultano negativi al test.

Nella tabella gli individui sani sono rappresentati da (b+d) e, fra questi, i negativi al test sono rappresentati da (d); quindi,

la specificità si calcola con la proporzione $d/(b+d)$.

Anche la specificità, analogamente alla sensibilità, è definita attraverso una proporzione e quindi assume un valore compreso fra 0 e 1 (esprimibile anche come valore percentuale).

Un test specifico è utile per confermare una diagnosi suggerita da altri dati. Un test altamente specifico è raramente positivo in assenza di malattia (pochi falsi positivi).

È utile quando un risultato falso positivo allarma inutilmente il paziente.

Un test specifico è più utile quando il risultato è positivo in quanto un risultato positivo si trova solo in un paziente malato (a), ma un risultato negativo si può trovare anche in un malato (c).

Stima della specificità

Esito del test	Realtà		
	Malati (M+)	Sani (M-)	
(T+)	a	b	a+b
(T-)	c	d	c+d
TOT	a+c <i>totale ammalati</i>	b+d <i>totale sani</i>	N

INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI



Valore predittivo negativo: è la probabilità che una persona non abbia veramente la malattia se il risultato del test diagnostico è negativo.

Corrisponde alla proporzione di soggetti con un test normale che non hanno la malattia

Si calcola con la proporzione $d/c+d$

All'aumentare della prevalenza, il valore predittivo negativo diminuisce, a parità di sensibilità e specificità.

Valore predittivo positivo: è la probabilità che una persona abbia veramente la malattia se il risultato del test diagnostico è positivo.

Corrisponde alla proporzione di soggetti con un test alterato che hanno la malattia

Si calcola con la proporzione $a/a+b$

All'aumentare della prevalenza, il valore predittivo positivo aumenta, a parità di sensibilità e specificità.

Valore predittivo negativo

Esito del test	Realtà		
	Malati (M+)	Sani (M-)	
(T+)	a	b	a+b
(T-)	c	d	c+d <i>negativi al test</i>
TOT	a+c	b+d	N

Valore predittivo positivo

Esito del test	Realtà		
	Malati (M+)	Sani (M-)	
(T+)	a	b	a+b <i>positivi al test</i>
(T-)	c	d	c+d
TOT	a+c	b+d	N



Presentazione risultati

Coefficiente di determinazione: è una misura utile per valutare il modello di regressione: misura la parte di variabilità di Y spiegata dalla variabile X nel modello di regressione. Si esprime elevando al quadrato il coefficiente di correlazione.

Ad esempio: se il coefficiente di correlazione tra il peso e l'altezza in un campione di soggetti è 0.70, il coefficiente di determinazione è 0.49 e significa che l'altezza spiega il 49% della variabilità del peso.

Coefficiente di variazione: indicato con il simbolo CV, misura la dispersione nell'insieme di dati relativamente alla media.

CV=deviazione standard divisa la media, moltiplicata per 100.

A differenza delle altre misure di variabilità, il coefficiente di variazione è una misura relativa, espressa come una percentuale e non nell'unità di misura dei dati.

Il coefficiente di variazione è particolarmente utile quando si confrontano le variabilità di due o più insiemi di dati che sono espressi in unità di misura diverse.

Diagramma a torta: metodo grafico per rappresentare i dati. Rappresenta i dati come percentuale di un grafico a forma di torta, dove il totale delle fette della torta somma a 100 %.

Es in una scuola vengono classificati i bambini in funzione della dentatura e risulta che l'88% ha denti sani, l'8% ha denti cariati, l'1% otturati e il 3% ha denti mancanti.

A fianco la rappresentazione grafica con un diagramma a torta.

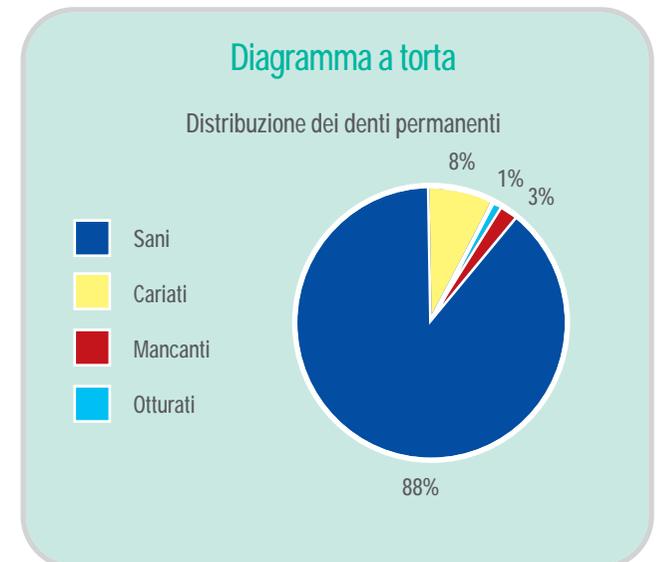




Diagramma a barre: metodo grafico per rappresentare i dati discreti o non continui.

Generalmente i valori sono sull'ascissa e sulle ordinate c'è la frequenza dei valori. L'ampiezza delle barre rappresenta l'intervallo o la classe e l'altezza la frequenza.

Diagramma a scatola (in inglese: box plot): è un grafico costituito da una scatola compresa tra il valore corrispondente al 25° e quello corrispondente al 75° centile e che quindi contiene il 50% della distribuzione.

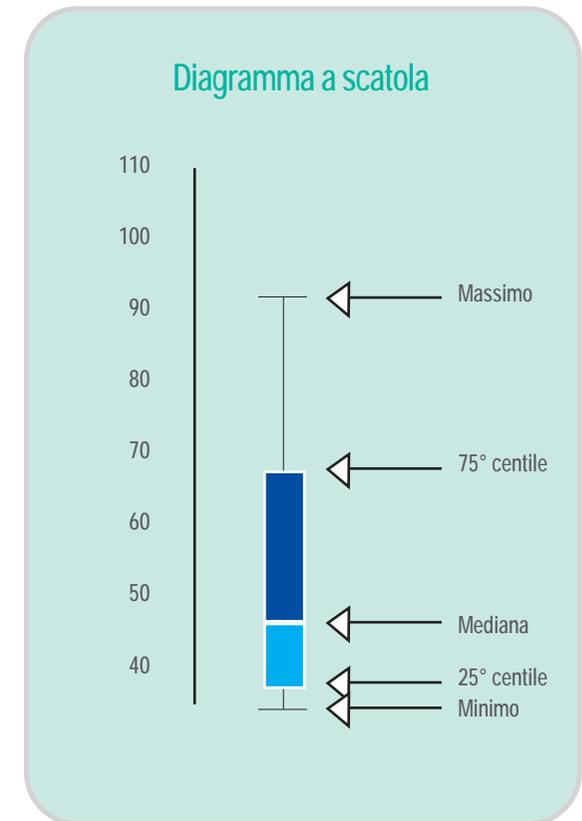
La mediana è indicata come una linea trasversale nella scatola. Le linee che partono dalla scatola congiungono il minimo ed il massimo valore.

E' una rappresentazione grafica particolarmente adatta per dati non distribuiti in modo normale.

hazard ratio: è un risultato dell'analisi di sopravvivenza effettuata mediante il modello di Cox. Tale modello si usa quando l'outcome è rappresentato da un evento, tipicamente la morte e si vuole studiare l'effetto di un'esposizione sull'outcome, eventualmente correggendo per possibili variabili confondenti.

A differenza di altri modelli, quali l'analisi di regressione logistica, tiene in considerazione anche il tempo all'evento.

L'hazard ratio può essere interpretato come un rischio relativo. Ad esempio un hazard ratio di 3 per la variabile 'fumo' sull'outcome 'morte per ca polmonare', significa che un soggetto che fuma ha un rischio 3 volte maggiore rispetto a chi non fuma di avere l'evento 'morte per ca polmonare'.





Incidenza: numero di eventi in una popolazione in un determinato periodo di tempo.

Ad esempio, se l'incidenza del diabete insulino dipendente al di sotto dei 14 anni in Lombardia nel 1983 è di 7/100000, significa che nel 1983 su 100000 soggetti con età < 14 anni, 7 soggetti hanno sviluppato diabete insulino-dipendente.

Istogramma: metodo grafico per descrivere i dati. Il numero o la frequenza delle osservazioni sono rappresentate sull'asse delle ordinate, mentre i valori della variabile o le classi di valori sono rappresentati sull'asse delle ascisse. È importante ricordare che nell'istogramma l'area di ogni barra è proporzionale alla frequenza. Le barre dell'istogramma solitamente sono di ampiezza uguale e quindi anche l'altezza della barra corrisponde alla frequenza poiché le basi delle barre sono tutte uguali.

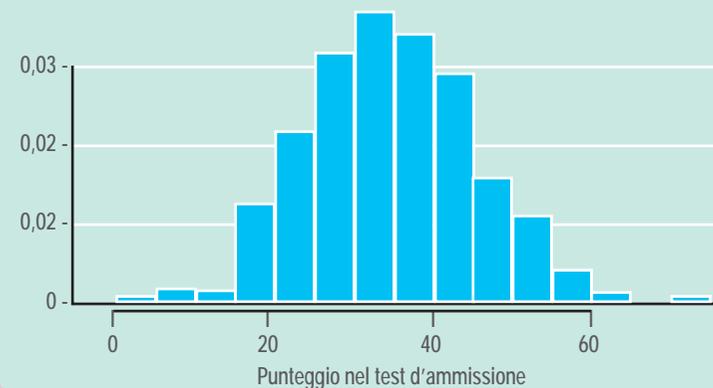
Se però le barre sono di ampiezza differente bisogna che l'area di ogni barra e non l'altezza sia proporzionale alla frequenza. Quindi un intervallo che è ampio 10 volte rispetto al più piccolo deve avere nel grafico un'altezza pari a 1/10 della frequenza di quell'intervallo.

distribuzione per età di soggetti con incidenti domestici

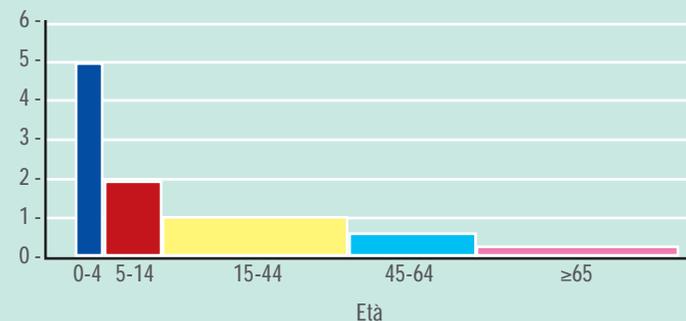
Età	frequenza relativa (%)
0-4	25.3
5-14	18.9
15-44	30.3
45-64	13.6
65+	11.7

Istogramma

Studenti secondo il punteggio nel test d'ammissione



Istogramma





Kappa coefficiente: La statistica Kappa è utilizzata per valutare la concordanza (agreement) di una valutazione qualitativa/categorica effettuata da uno o più osservatori (intra-operatore oppure inter-operatore). La statistica Kappa assume valori compresi fra 0 e 1; alti valori indicano maggiore ripetibilità. Generalmente, valori di Kappa ≥ 0.70 sono considerati buoni.

Number Needed to treat (NNT; in italiano: Numero di casi da trattare): numero di persone che devono ricevere un trattamento prima che una singola persona possa sperimentare un risultato favorevole. Si calcola come il reciproco della differenza di rischio assoluto.

Ad esempio: in un trial per la sperimentazione di un farmaco per la prevenzione dell'infarto, se il NNT è 25, significa che 25 persone devono assumere il farmaco prima che un singolo infarto sia evitato.

Odds ratio: (OR) è una misura di effetto o di associazione (es. di un fattore di rischio o di una terapia con un evento). L'odds è il rapporto tra le probabilità dei due possibili valori di una variabile binaria, mentre l'odds ratio è il rapporto fra gli odds della variabile binaria rilevata su due popolazioni. Es. l'odds ratio indica il rapporto tra gli esposti e i non esposti di due gruppi rispetto alla probabilità di verificarsi o meno di un evento. È un modo per verificare l'effetto di un trattamento quando la variabile di outcome è binaria.

Odds ratio negli studi caso controllo

	TUMORE	NON TUMORE	
fumo	383	322	705 (esposti)
Non fumo	631	1165	1796 (non esposti)
	1014 (casi)	1487 (controlli)	

Se l'odds ratio è maggiore di 1 significa che il trattamento aumenta le probabilità del verificarsi della variabile di outcome (es miglioramento); se l'odds ratio è minore di 1 significa che il trattamento diminuisce tali probabilità. Se è esattamente 1 significa che il trattamento non ha alcun effetto sull'outcome. È un concetto che può essere assimilato al rischio, anche se non è una autentica misura del rischio in quanto si riferisce alla probabilità di avere già una malattia, mentre nel termine "rischio" è implicita l'idea di un evento che si verificherà in futuro.

Si usa come misura di associazione negli studi retrospettivi caso-controllo. Nelle tabelle 2x2 è il prodotto crociato:

$$OR = \frac{383 \times 1165}{322 \times 631} = 2.19$$

Con le riserve espresse in precedenza, si può interpretare così: le persone che fumano hanno un rischio più che doppio di avere un tumore rispetto a chi non fuma.



Prevalenza: proporzione di una popolazione con una determinata patologia o condizione, es. percentuale di persone in una città con una certa malattia.

Rapporto standardizzato: rappresenta il rapporto tra il numero di eventi osservati nella popolazione in studio e il numero di eventi attesi. Questi ultimi sono calcolati nell'ipotesi che la popolazione in studio sperimenti gli stessi tassi, specifici per la variabile di standardizzazione, della popolazione di riferimento. Il rapporto standardizzato consente il confronto solo tra la singola popolazione in studio e la popolazione di riferimento, non tra diverse popolazioni. Si ottiene con la standardizzazione indiretta

Rischio: esprime la probabilità di un evento sfavorevole per un individuo. Vi sono stime diverse del rischio, alcune delle quali stabiliscono una relazione fra la frequenza di un evento negli esposti (cioè tra coloro che sono soggetti all'azione di un trattamento, un farmaco, un fattore ambientale) e nei non esposti.



Rischio attribuibile: Il rischio attribuibile esprime la proporzione di casi di malattia attribuibili all'esposizione al fattore di rischio (un farmaco, un inquinante ambientale).

Si ottiene calcolando l'incidenza della malattia negli esposti meno l'incidenza della malattia nei non esposti.

Esprime direttamente l'impatto clinico del fattore di rischio (e quindi di un eventuale intervento), in quanto definisce la proporzione di casi eliminabili rimuovendo il fattore di rischio stesso, tenendo in considerazione il rischio basale della malattia, presumibilmente per altre cause..

Esempio: il rischio di malattia cardiovascolare nei fumatori è del 20% in 10 anni, nei non fumatori è dell'8% in 10 anni. Per calcolare il rischio attribuibile: $20-8=12\%$. Il rischio di tumore al polmone nei fumatori è dell'1% in 10 anni, nei non fumatori è dello 0.1% in 10 anni. Per calcolare il rischio attribuibile: $1-0.1=0.9\%$.

Benché il fumo abbia un'associazione maggiore con il tumore al polmone, l'associazione del fumo con la malattia cardiovascolare è clinicamente più importante perché il rischio basale di CHD è molto più alto di quello del ca polmonare.



Rischio Relativo: (RR) è il rapporto tra l'**incidenza** negli individui esposti a un certo fattore di rischio e quella negli individui non esposti.

Un rischio relativo di 1 significa che il **rischio** che si verifichi l'evento nei due gruppi è uguale. Un RR maggiore di 1 significa che nel gruppo dei trattati o esposti il rischio che l'evento si verifichi è superiore rispetto ai non esposti.

Un RR minore di 1 significa che nel gruppo degli esposti il rischio che l'evento si verifichi è inferiore rispetto ai non esposti.

Rischio relativo negli studi di coorte

	TUMORE	NON TUMORE	
fumo	383	322	705 (esposti)
Non fumo	631	1165	1796 (non esposti)
	1014	1487	

Si calcola come misura di rischio negli studi di **coorte** in cui un gruppo di esposti al fattore di rischio in studio e un gruppo di non esposti vengono seguiti nel tempo per osservare l'incidenza della malattia:

Incidenza negli esposti: $383/705=0.543$

Incidenza nei non esposti: $631/1796=0.351$

$RR=0.543/0.35=1.55$

Il rischio relativo di sviluppare il tumore nelle persone che fumano è di 1.5 volte rispetto a chi non fuma.

Standardizzazione: insieme di tecniche usate per correggere il più possibile l'effetto della diversa distribuzione di un **confondente**, spesso costituito dall'età, in due o più popolazioni a confronto. Due sono le tecniche principali: la standardizzazione diretta e quella indiretta. Con la prima si ottiene il **tasso standardizzato**, con la seconda si ottiene il **rapporto standardizzato**.

Tasso standardizzato: risultato della **standardizzazione** diretta. Esso rappresenta il valore che avrebbe assunto il tasso grezzo, cioè quello osservato senza alcun aggiustamento, se la popolazione in studio avesse presentato una distribuzione della variabile, per la quale si standardizza, uguale a quella della popolazione di riferimento.

Tassi standardizzati di popolazioni diverse sono confrontabili tra loro, se la popolazione di riferimento è la stessa.



Tempo-persona: misura combinata del numero di soggetti e del tempo durante il quale essi sono a rischio di incorrere nell'evento in studio. Negli studi di coorte è la misura posta al denominatore nel calcolo del tasso di incidenza o di mortalità ed esprime la somma dei periodi a rischio di ciascun soggetto appartenente alla coorte.

INVIA
IL QUADERNO
PER E-MAIL
AI TUOI
COLLEGHI



SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT