

Fracción atribuible poblacional: cálculo e interpretación

J. Llorca^a / C. Fariñas-Álvarez^a / M. Delgado-Rodríguez^{a,b}

^aCátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.

^bCátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén.

Correspondencia: Dr. Javier Llorca Díaz. Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n. 39011 Santander.
Correo electrónico: llorcaj@medi.unican.es

Recibido: 28 de febrero de 2000.

Aceptado: 24 de octubre de 2000.

(Population attributable fraction: estimation and interpretation)

Resumen

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los métodos de cálculo de la fracción atribuible poblacional y discutir sus interpretaciones. A partir de la clásica fórmula de la fracción atribuible poblacional: $(I_p - I_0) / I_p$, donde I_p es la incidencia acumulada en la población e I_0 es la incidencia acumulada en los no expuestos, se presentan otras fórmulas aplicables en análisis con más de dos niveles de exposición y en presencia de factores de confusión. Se discuten las diferencias de cálculo de la fracción atribuible poblacional en estudios de cohortes y de casos y controles, y se presentan fórmulas para la estimación de intervalos de confianza. Finalmente, se discuten algunas interpretaciones –incluyendo los conceptos de caso etiológico y caso en exceso, propuestos por Greenland y Robbins– y algunos de los errores más frecuentes.

Palabras clave: Fracción atribuible poblacional. Métodos epidemiológicos. Estudios de cohortes. Estudios de casos y controles.

Summary

The goal of this paper is to revise the concept, estimation methods, and interpretations of the population attributable fraction. From the usual formula of the population attributable fraction: $(I_p - I_0) / I_p$, where I_p is the cumulative incidence in the overall population, and I_0 is the cumulative incidence in the non-exposed group, other formulae are presented for use in exposures with more than two levels, and in the presence of confounding factors. Differences in estimation methods between cohort and case-control studies are discussed, and equations to estimate confidence intervals are displayed. Finally, some interpretations –including the concepts of «etiologic case» and «case in excess», suggested by Greenland and Robbins–, and some habitual errors are discussed.

Key words: Population attributable fraction. Epidemiologic methods. Cohort study. Case-control study.

Introducción

La fracción atribuible poblacional (FAP) suele definirse como el porcentaje de casos de una enfermedad dada que puede ser evitado en la población si se suprime la exposición al factor de riesgo en estudio¹. La terminología no es uniforme y muchas publicaciones utilizan los términos fracción etiológica poblacional y porcentaje de riesgo atribuible. Como es habitual en la prensa científica, en este trabajo nos referiremos a la FAP como medida relativa de atribución de riesgos (porcentaje evitable) y a la diferencia de riesgos (riesgo atribuible) como medida absoluta (incidencia evitable), pero incluso en recientes artículos publicados en prestigiosas revistas epidemiológicas² se emplea el término riesgo atribuible en el sentido de medida relativa, lo que puede aumentar la confusión. Posteriormente se discutirán las implicaciones de ambos conceptos que ya fueron objeto de una revisión en GACETA SANITARIA en 1990³.

Desde entonces, los cambios más importantes que se han producido son la mejora en los métodos de estimación de los intervalos de confianza, la extensión de los métodos de análisis multivariable y de análisis estratificado, y un conocimiento más profundo de los factores de confusión –que obliga a mejorar la estimación de la FAP en presencia de potenciales confusores–. La FAP, que fue propuesta por Levin en 1953⁴, es complementaria del riesgo relativo y permite dar una dimensión de salud pública al estudio de los factores de riesgo: mientras un riesgo relativo elevado aporta evidencias a favor de una relación causal, una FAP elevada sugiere una prioridad en la prevención de riesgos⁵.

La expresión matemática correspondiente a la definición del párrafo anterior puede escribirse como:

$$FAP = [P(D) - \sum_C P(D|C, \bar{E}) P(C)] / P(D)$$

donde $P(D)$ es la probabilidad media de enfermedad en una población que contiene tanto expuestos como no expuestos a lo largo de un determinado intervalo de tiempo.

po, y $\sum_C P(D|C, \bar{E}) P(C)$ representa la probabilidad marginal de enfermedad dada la ausencia de exposición, promediada a lo largo de los estratos de otros factores de riesgo o de confusión (C)⁶. La FAP suele expresarse en porcentaje y puede tomar valores entre 0 y 100.

Northridge ha sugerido cuatro escenarios para mostrar la relevancia de la FAP en comparación con el riesgo relativo (tabla 1)⁵. El primer escenario corresponde a un factor con riesgo relativo elevado y prevalencia de exposición alta; el ejemplo típico es la relación entre tabaco y cáncer de pulmón. En este caso la FAP resulta también elevada y el factor de riesgo es prioritario. En el segundo escenario el riesgo relativo es elevado pero la prevalencia de exposición es baja (por ejemplo, la relación entre un alelo del gen *BRCA1* y el cáncer de mama); la FAP es baja y la prioridad se debe centrar en la identificación del gen en mujeres que pertenecen a familias de alto riesgo, mientras que la baja prevalencia limita la aplicación de medidas preventivas en el conjunto de la población. El tercer escenario corresponde a un factor con riesgo relativo bajo y alta prevalencia de exposición (como la relación entre el tabaco y el infarto de miocardio); la FAP es relativamente baja y la salud pública debe centrarse en medidas generales (que afectan a toda la población) y en identificar subgrupos con mayor riesgo relativo. Por último, el cuarto escenario incluye factores de riesgo con riesgo relativo bajo y prevalencia de exposición baja; la FAP es muy baja y no pueden constituir una prioridad de la salud pública.

Esta categorización de Northridge es meramente esquemática y entendemos que trata de explicar de manera sencilla la relación entre la FAP y sus dos componentes: la prevalencia de exposición y el riesgo relativo.

Tabla 1. Importancia de la fracción atribuible poblacional en función de la prevalencia de exposición y del riesgo relativo (modificada de Northridge⁵)

Prevalencia de exposición (p_e)	Riesgo relativo (RR)	
	Alto	Bajo
Alta	Ej.: tabaco y cáncer de pulmón RR = 20 $p_e = 0,4$ FAP = 88,4%	Ej.: tabaco y cardiopatía isquémica RR = 1,6 $p_e = 0,4$ FAP = 19,4%
Baja	Ej.: Alelo <i>BRCA1</i> y cáncer de mama RR = 44 $p_e = 0,0007$ FAP = 2,9%	

Las designaciones alto y bajo en esta tabla son arbitrarias. A modo de ejemplo puede considerarse un riesgo relativo alto si es superior a 3 y bajo si está entre 1 y 2; una prevalencia de exposición puede considerarse elevada por encima de 0,2 y baja por debajo de 0,1. Las cifras de riesgo relativo, prevalencia de exposición y fracción atribuible poblacional de esta tabla son orientativas.

Cuando ambos componentes son elevados (tipo 1 de Northridge) la FAP es elevada y se establece la prioridad. Si sólo el riesgo relativo es elevado, la FAP no será tan alta y la actuación de la salud pública se debe dirigir únicamente al grupo sometido a ese riesgo alto (tipo 2 de Northridge). En cambio, cuando sólo la prevalencia de exposición es alta, aunque la FAP no sea muy elevada es posible hacer recomendaciones dirigidas a la población en general (tipo 3 de Northridge). Por supuesto, los límites entre estas categorías son borrosos.

La manera en que la FAP es interpretada y calculada ha sido motivo de controversia. En este artículo se revisan las fórmulas que permiten el cálculo de la FAP y sus intervalos de confianza en los estudios de cohortes y de casos y controles. A continuación se compara la FAP con otras medidas de impacto (riesgo atribuible poblacional y fracción generalizada de impacto). Finalmente, se presentan diferentes interpretaciones habituales y se discuten algunos errores frecuentes.

Cálculo de la FAP en estudios de cohortes

La tabla 2 (modificada de Rockhill et al)⁶ presenta 5 fórmulas utilizadas en el cálculo de la FAP en estudios de cohortes. Cada una de las fórmulas tiene ciertas limitaciones. La fórmula 1⁷ requiere el conocimiento de las incidencias acumuladas en la población general y en la población expuesta; sólo es válida cuando no existen factores de confusión; en este artículo aparece expresada a partir de las incidencias acumuladas pero también puede estimarse a partir de las densidades de incidencia. La fórmula 2⁸ no es más que una transformación algebraica de la anterior, requiere el conocimiento del riesgo relativo y de la prevalencia de exposición y, como la fórmula 1, sólo es válida en ausencia de factores de confusión. La fórmula 3⁹ es una extensión de la fórmula 2 para el caso en que existan varios niveles de exposición; requiere conocer el riesgo relativo en cada nivel de exposición y la distribución de la exposición en la población. Presenta las mismas limitaciones que las fórmulas 1 y 2 en cuanto a su no validez en presencia de confusores.

Cuando existen factores de confusión, es necesario el cálculo de la FAP ajustada, utilizando para ello riesgos relativos ajustados, como puede verse en las fórmulas 4 (para exposición dicotómica)¹⁰ y 5 (para varios niveles de exposición)¹⁰. Requieren además conocer la prevalencia de exposición en los enfermos.

Cuando el estudio de cohortes es analizado empleando alguno de los modelos correspondientes a exposiciones continuas, entonces las fórmulas 3 y 5 de la tabla 2 siguen siendo válidas simplemente sustituyendo el sumatorio por una integral y empleando los riesgos relativos estimados por el modelo empleado e integrando res-

Tabla 2. Cálculo de la fracción atribuible poblacional en exposiciones discretas (modificada de Rockhill et al⁶)

	Fórmula	Limitaciones
(1)	$(I_i - I_0) / I_i$	No es válida en presencia de sesgo de confusión
(2)	$\frac{p_e (RR - 1)}{p_e (RR - 1) + 1}$	Transformación de la fórmula 1. No es válida en presencia de sesgo de confusión Útil sólo en exposiciones dicotómicas
(3)	$\frac{\sum_{i=0}^k [p_i (RR_i - 1)]}{1 + \sum_{i=0}^k [p_i (RR_i - 1)]} = 1 - 1 / \sum_{i=0}^k (p_i RR_i)$	No es válida en presencia de sesgo de confusión Útil en exposiciones con $k + 1$ niveles
(4)	$pc - pc / RR$	Válida en presencia de confusión si el riesgo relativo es ajustado
(5)	$1 - \sum_{i=0}^k (pc_i / RR_i)$	Válida en presencia de confusión si el riesgo relativo es ajustado Útil en exposiciones con $k + 1$ niveles

I_i : incidencia acumulada en la población total; I_0 : incidencia acumulada en la población de no expuestos; p_e : prevalencia de exposición en la población general; p_i : proporción de la población en el nivel de exposición i ; RR : riesgo relativo (estimado como razón de incidencias, razón de tasas u *odds ratio*); RR_i : riesgo relativo en el nivel de exposición i ; pc : prevalencia de exposición en los enfermos, y pc_i : proporción de enfermos en el nivel de exposición i .

pecto a la distribución del factor de riesgo. Sin embargo, en la práctica casi siempre se preferirá el método más sencillo aunque sujeto a mayor error de categorizar la variable de exposición (en este caso la tensión arterial) y aplicar la fórmula 3 sin cambios.

Ejemplo

Se ilustrará este apartado con un estudio en el que 3.135 pacientes de cáncer colorrectal fueron seguidos durante 2 años para conocer los factores de riesgo de morir¹¹. Los datos de prevalencia de exposición, número de muertes, riesgo relativo bruto y riesgo relativo ajustado referentes al grado de diferenciación tumoral en el momento del diagnóstico se presentan en la tabla 3. Esta tabla muestra resultados muy parecidos (entre 28,14 y 28,76%) para las tres primeras fórmulas (FAP no ajustada) y diferentes (en torno al 15%) en las dos últimas (FAP ajustada). Este ejemplo encaja en los casos de prioridad moderada para la salud pública (casilla superior derecha en la tabla 1) porque el riesgo relativo es inferior a 2 y la prevalencia de exposición es alta (91,1% de los tumores tienen una diferenciación diferente de buena).

Variación e intervalos de confianza

El método más habitual para estimar intervalos de confianza consiste en calcular la variación del logaritmo natural de $(1 - FAP)$ ¹²:

$$\text{Var} [\ln (1 - FAP)] = \frac{FAP^2}{(1 - FAP)^2} \times \frac{\text{Var} (\ln RR)}{(RR - 1)^2} + \frac{2}{a(RR - 1)} + \frac{c}{a \cdot m_1}$$

donde a es el número de enfermos en el grupo de expuestos; c , el número de enfermos en la cohorte de no expuestos, y m_1 , el total de enfermos en la población.

Entonces, el intervalo de confianza del $\ln (1 - FAP)$ para un nivel $1 - \alpha$ es:

$$\ln (1 - FAP) \pm z_{1-\alpha/2} \{ \text{Var} [\ln (1 - FAP)] \}^{1/2}$$

y los límites de confianza de la FAP son:

$$\begin{aligned} \text{Límite inferior FAP} &= 1 - e^{\text{Límite superior del } \ln (1 - FAP)} \\ \text{Límite superior FAP} &= 1 - e^{\text{Límite inferior del } \ln (1 - FAP)} \end{aligned}$$

Otro método recientemente sugerido^{13,14} es el de sustitución. Si se calcula la FAP en función del riesgo relativo (usando la fórmula 2 de la tabla 2), se pueden calcular los límites del intervalo de confianza de la FAP como:

$$\begin{aligned} \text{Límite inferior FAP} &= p_e (RR_i - 1) / [p_e (RR_i - 1) + 1] \\ \text{Límite superior FAP} &= p_e (RR_s - 1) / [p_e (RR_s - 1) + 1] \end{aligned}$$

donde RR_i y RR_s son, respectivamente, los límites de confianza inferior y superior del riesgo relativo, y p_e es la prevalencia de exposición. Debe señalarse, sin embargo, que esta fórmula asume que la prevalencia de exposición no es una variable aleatoria, y por ello no incluye su variación dentro del cálculo de intervalos de confianza, lo que limita su uso cuando la prevalencia de exposición no es conocida de antemano^{15,16}.

Los métodos para estimar la variación y el intervalo de confianza en variables con más de dos niveles de exposición o en variables continuas está fuera del alcan-

Tabla 3. Resultados de un estudio de cohortes: relación entre el grado de diferenciación de los tumores colorrectales y la muerte a los 2 años de seguimiento¹¹

Diferenciación	Número de tumores (porcentaje del total)	Número de muertes (porcentaje del total)	Incidencia de muertes (%)	Riesgo relativo	
				Bruto	Ajustado
Buena	280 (8,9)	70 (6,4)	25,0	1 (ref)	1 (ref)
Moderada	2.088 (66,6)	646 (59,2)	30,9	1,24	1,07
Pobre	413 (13,2)	206 (18,9)	49,9	2,00	1,80
Desconocida	354 (11,2)	169 (15,5)	49,7	1,99	1,26
Diferente de buena	2.855 (91,1)	1.021 (93,6)	35,8	1,43	1,20
Total	3.135 (100,0)	1.091 (100,0)	34,8		

Fórmula	Cálculo	Fracción atribuible
1	$(34,8 - 25,0) / 34,8$	28,16%
2	$0,911 (1,43 - 1) / [0,911 (1,43 - 1) + 1]$	28,14%
3	$1 - 1 / (0,089 \cdot 1 + 0,666 \cdot 1,24 + 0,132 \cdot 2 + 0,113 \cdot 1,99)$	28,76%
4	$0,936 - 0,936 / 1,2$	15,60%
5	$1 - (0,064 \cdot 1 + 0,592 \cdot 1,07 + 0,189 \cdot 1,80 + 0,155 \cdot 1,26)$	15,46%

* Este dato no figura en la referencia original y ha sido simulado para facilitar los cálculos.

ce de esta revisión. El lector interesado puede consultar la revisión de Benichou y Gail¹⁷.

Cálculo de la FAP en estudios de casos y controles

La principal diferencia de los estudios de casos y controles respecto a los de cohortes es que las incidencias no pueden ser conocidas, por lo que la fórmula 1 no es aplicable. El resto de las fórmulas de la tabla 1 pueden aplicarse con algunos matices: en primer lugar, en todas ellas deben emplearse los *odds ratio* (OR) en lugar de los riesgos relativos. En segundo lugar, la distribución de la exposición en la población general (fórmulas 2 y 3) será estimada mediante la prevalencia de exposición en el grupo de controles (grupo que, como es sabido, tiene como función principal representar a la población general libre de enfermedad)¹⁸; estas fórmulas no pueden aplicarse en estudios con emparejamiento porque en tales estudios los controles no representan a la población general. En tercer lugar, la distribución de la exposición entre los enfermos (fórmulas 4¹⁹ y 5²⁰) será estimada mediante la distribución de la exposición en los casos; de nuevo los estudios con emparejamiento plantean alguna dificultad: si se han encontrado controles emparejados para todos los casos, las fórmulas 4 y 5 pueden aplicarse sin modificación, pero si algunos casos han sido excluidos por falta de control, entonces las fórmulas 4 y 5 pueden estar sometidas a un sesgo de selección importante porque, probablemente, la distribución de la exposición en los casos excluidos será diferente a la que aparece en

los casos incluidos en el estudio.

La estimación de la FAP en estudios de casos y controles analizados mediante modelos continuos no se diferencia en nada de la indicada para los estudios de cohortes, con las salvedades ya indicadas de emplear OR en lugar de riesgos relativos (en todas las fórmulas) y la distribución de la exposición en los controles en lugar de la distribución en la población general (fórmulas 2 y 3).

Ejemplo

Para ilustrar esta sección se utilizarán los resultados de un estudio de casos y controles sobre los factores prenatales y perinatales en relación con la esquizofrenia²¹. Los datos de prevalencia de exposición en casos y controles, OR bruto y OR ajustado correspondientes al IMC al nacimiento se presentan en la tabla 4.

En el ejemplo de la tabla 4, la FAP estimada por las fórmulas 2 y 3 (no ajustada) es del 2,8%, mientras que la FAP ajustada (fórmulas 4 y 5) está próxima al 4%. Este es un ejemplo de factor no prioritario para la salud pública (casilla inferior derecha de la tabla 1) porque el OR es como máximo de 2 y la prevalencia de exposición del 12%; obteniéndose en conjunto una FAP baja.

Variación e intervalos de confianza

Las fórmulas utilizadas en los estudios de cohortes se trasladan con facilidad a los estudios de casos y con-

Tabla 4. Resultados de un estudio de casos y controles: relación entre el índice de masa corporal al nacimiento y la esquizofrenia²¹

Índice de masa corporal (en percentiles)	Casos (porcentaje)	Controles (porcentaje)	Odds ratio	
			Bruto	Ajustado
≤ 5	12 (7,2)	35 (4,2)	1,76	2,1
6-94	146 (88,0)	751 (90,5)	1 (ref)	1 (ref)
≥ 95	8 (4,8)	44 (5,3)	0,94	1,0
≤ 5 o ≥ 95	20 (12,0)	79 (9,5)	1,30	1,5
Total	166 (100,0)	830 (100,0)		

Fórmula	Cálculo	Fracción atribuible
2	0,095 (1,30 - 1) / [0,095 (1,30 - 1) + 1]	2,77%
3	1 - 1 / (0,042 · 1,76 + 0,905 · 1 + 0,053 · 0,94)	2,79%
4	0,12 - 0,12 / 1,5	4,00%
5	1 - (0,072 / 2,1 + 0,88 / 1 + 0,048 / 1)	3,77%

*Este dato no figura en la referencia original y ha sido simulado para facilitar los cálculos.

troles:

$$\text{Var} [\ln (1 - \text{FAP})] = \frac{\text{FAP}^2}{(1 - \text{FAP})^2} \times \frac{\text{Var} (\ln \text{OR})}{(\text{OR} - 1)^2} + \frac{2}{a(\text{OR} - 1)} + \frac{c}{a \cdot m_1}$$

donde *a* es el número de casos expuestos, *c* el número de casos no expuestos y *m₁* el total de casos¹².

Entonces, el intervalo de confianza del ln (1 - FAP) para un nivel 1 - α es:

$$\ln (1 - \text{FAP}) \pm z_{1-\alpha/2} \{\text{Var} [\ln (1 - \text{FAP})]\}^{1/2}$$

y los límites de confianza de la FAP son:

$$\begin{aligned} \text{Límite inferior FAP} &= 1 - e^{\text{Límite superior del } \ln (1 - \text{FAP})} \\ \text{Límite superior FAP} &= 1 - e^{\text{Límite inferior del } \ln (1 - \text{FAP})} \end{aligned}$$

Análogamente, el método de sustitución puede utilizarse en los estudios de casos y controles a partir de la fórmula 2 de la tabla 2, con la misma salvedad señalada para los estudios de cohortes: en este método se asume que la prevalencia de exposición en los controles (*p_e*) no es una variable aleatoria. Entonces se tiene:

$$\begin{aligned} \text{Límite inferior FAP} &= p_e (\text{OR}_i - 1) / [p_e (\text{OR}_i - 1) + 1] \\ \text{Límite superior FAP} &= p_e (\text{OR}_s - 1) / [p_e (\text{OR}_s - 1) + 1] \end{aligned}$$

La estimación de intervalos de confianza (IC) en exposiciones continuas o en presencia de sesgos de confusión está fuera del alcance de esta revisión. El lector interesado puede consultar la revisión de Benichou²² o

la comparación entre varios métodos llevada a cabo por Llorca y Delgado-Rodríguez²³.

Comparación con otras medidas de atribución de riesgos

FAP y diferencia de riesgos en la población

La diferencia de riesgos (riesgo atribuible poblacional) en la población (RAP) se define como I - I_e y mide la incidencia de la enfermedad que puede ser evitada suprimiendo la exposición. Es frecuente referirse al RAP como medida absoluta de impacto y a la FAP como medida relativa. Es trivial que RAP = FAP × I. La diferencia entre ambas medidas se puede apreciar en dos escenarios distintos: a) dada una enfermedad en la que son posibles varias actuaciones (por ejemplo, frente a varios factores de riesgo), ¿cómo se selecciona sobre qué factor se debe actuar prioritariamente?, y b) dadas varias enfermedades, ¿cómo se selecciona sobre qué enfermedad se debe actuar primero?

En el primer caso (una enfermedad con varios factores de riesgo) la FAP y el RAP establecen siempre el mismo orden de prioridades. La diferencia fundamental vendrá dada por la facilidad de interpretación: en la toma de decisiones participan muchas personas no iniciadas en la epidemiología (clínicos, políticos, líderes de la comunidad, población general) para quienes es más sencilla de entender una medida que diga «el 40% de los casos se pueden evitar» (FAP) que otra que diga «se pueden evitar 3 casos por cada 1.000 habitantes» (RAP).

En el segundo caso (elegir la enfermedad prioritaria), utilizar la FAP como criterio para priorizar puede llevar a error: una FAP del 90% en una enfermedad rara puede evitar menos casos que una FAP del 20% en una enfermedad frecuente. En esta situación, debe utilizarse el RAP.

FAP y fracción generalizada de impacto

Uno de los problemas comunes a la FAP y el RAP es que analizan la situación poco realista de que un factor de riesgo puede ser suprimido completamente. Para superar esta dificultad se ha sugerido el uso de la fracción generalizada de impacto (FGI)²⁴. Cuando consideramos un factor de riesgo con varios niveles de exposición, la FGI al nivel *i* es la proporción de casos que podrían ser evitados si las personas con exposición mayor que el nivel *i* pasaran a estar expuestas en el nivel *i*. Por ejemplo, supongamos que se analiza la relación entre cáncer de pulmón y tabaquismo, y que el tabaquismo está categorizado en cuatro niveles (nivel 1: no fumadores;

nivel 2: 1-10 cigarrillos/día; nivel 3: 11-20 cigarrillos/día, y nivel 4: más de 20 cigarrillos/día). La FGI en el nivel 3 mide la proporción de casos de cáncer de pulmón que podrían ser evitados si quienes fuman más de 20 cigarrillos/día pasaran a fumar sólo 11-20 cigarrillos/día. Obviamente, la FGI en el nivel 1 es equivalente a la FAP. La mayor ventaja de la FGI es que permite analizar objetivos más realistas que la FAP.

Interpretación de la FAP

Las fórmulas que se han utilizado en esta revisión se basan en la incidencia acumulada. Si se emplea la densidad de incidencia, pueden presentarse resultados diferentes que requieren una interpretación cuidadosa. Supóngase un factor F que no causa la enfermedad pero sí acelera su presentación; es decir, exactamente el mismo número de casos se produce en presencia o en ausencia del factor, pero cuando éste está presente la enfermedad se manifiesta más temprano. Utilizando la definición basada en la incidencia acumulada, la FAP sería del 0%; en cambio, con una definición basada en la densidad de incidencia el período de observación será menor en los expuestos que en los no expuestos, y la FAP será mayor del 0%. Una situación análoga puede presentarse si se comparan un estudio de casos y controles con muestreo acumulado de controles y otro con muestreo por densidad. Como consecuencia de esta dificultad conceptual, Greenland y Robbins distinguen entre 2 tipos de casos atribuibles: un «caso etiológico» es un caso en el que la exposición es una causa que contribuye al resultado (porque provoca el caso o porque lo acelera); un «caso en exceso» es un caso que no habría ocurrido si la exposición no estuviera presente²⁵. Todos los casos en exceso son casos etiológicos pero no a la inversa. Las fórmulas utilizadas habitualmente, a partir de incidencias acumuladas, detectan sólo los casos en exceso.

Errores frecuentes

Uno de los errores más frecuentes es considerar que la fracción atribuible de varios factores puede ser sumada para obtener una FAP global. Considérese, por ejemplo, un cáncer en el que determinado factor genético (G) actuara como inductor necesario y un factor ambiental (A) lo hiciera como promotor necesario; es decir, puede haber personas que tengan tanto el factor G como el factor A pero no desarrollen el cáncer; en cambio, ningún caso de cáncer se produciría si faltan G, A o ambos. La FAP para el factor G es del 100% (evitando G se evitan todos los casos de cáncer), pero la FAP para el factor A es también del 100% (evitando A se evitan también todos los

casos de cáncer). ¿Cuál es la FAP para ambos factores combinados? Naturalmente, la respuesta no es el 200%. Suprimiendo la exposición a los 2 factores G y A se conseguirían evitar el 100% de los casos (FAP = 100%). Este ejemplo extremo muestra una característica fundamental de la FAP: la suma de las FAP de varios factores puede superar el 100%, sin tener ningún significado biológico. Esta característica debe alertar al lector de cualquier artículo científico en el que se realice una distribución de riesgos del tipo de «esta enfermedad es causada en un 60% de los casos por factores genéticos y en un 40% por factores ambientales», en la que se fuerza a que los casos atribuidos sumen el 100%. Walter analiza las condiciones bajo las cuales puede ser correcto sumar las fracciones atribuibles de varios factores⁹.

La consideración del párrafo anterior ha estado implícitamente presente en la lucha contra las enfermedades infecciosas: si una enfermedad infecciosa, por ejemplo la viruela, tiene una sola cadena de transmisión (es decir, una serie de causas necesarias), entonces la intervención sobre cualquiera de los eslabones de la cadena (por ejemplo, el huésped susceptible, mediante la vacunación) puede evitar todos los casos de la enfermedad (FAP = 100% para cada uno de los eslabones de la cadena).

Un análisis de la fórmula 4 muestra que la FAP no es intrínseca al factor de riesgo (como puede serlo, con ciertos matices, el riesgo relativo) sino que depende también de la presencia de otros factores de riesgo. Piénsese, por ejemplo, en el cáncer de pulmón. La FAP es, en nuestro país, aproximadamente del 90% para el tabaco y supóngase que la FAP es del 1% para la exposición laboral al asbesto. ¿Qué ocurriría si se evitara la exposición al tabaco? La incidencia de cáncer en la población general se dividiría entre 10 y, como consecuencia, la proporción de enfermos de cáncer de pulmón expuestos al asbesto (*pc* en la fórmula 4) se multiplicaría por 10: la FAP atribuible al asbesto pasaría a ser del 10%. Por lo tanto, un aumento de la fracción atribuida a un factor de riesgo puede ser consecuencia de una medida de salud pública correcta dirigida frente a otro factor de riesgo. Este resultado tiene una lógica aplicable al establecimiento de prioridades en salud pública: una vez resuelta la prioridad inicial (tabaco), el resto de las prioridades deben ser reanalizadas.

En algunas ocasiones se ha interpretado la FAP como «el número de personas con la enfermedad que están expuestas a algún factor de riesgo»²⁶. Esta interpretación es errónea: puede verse en el ejemplo de la tabla 3 que el número de personas expuestas (grado de diferenciación diferente de bueno) es del 91,1%, mientras que la FAP es inferior al 29%.

Tampoco debe interpretarse la FAP como «el número de casos de la enfermedad para los que se conoce la causa», porque la FAP, como cualquier otra medida epidemiológica, no va encaminada a identificar factores en

pacientes individuales y no permite diferenciar entre los casos con causa conocida y casos sin causa conocida⁵. Volviendo al ejemplo del cáncer de pulmón, una FAP del 90% para el tabaco no permite ni al investigador ni al clínico identificar si un paciente fumador concreto presenta su cáncer por la exposición al tabaco o si este cáncer se habría desarrollado de todas maneras si el paciente no hubiera fumado.

Finalmente, debe recordarse que el proceso para establecer prioridades es complejo. La FAP es uno de los instrumentos disponibles para ayudar en esta tarea, pero hay otras consideraciones a tener en cuenta, por ejem-

plo, los costes, la preocupación social o la susceptibilidad de la población ante las medidas para reducir la exposición a un factor de riesgo.

En resumen, la FAP es una medida de asociación entre la exposición y la enfermedad de gran utilidad en salud pública porque facilita la elección entre varias alternativas de actuación. Sin embargo, el investigador en salud pública debe extremar el cuidado en la selección de la fórmula adecuada a su situación y en la correcta interpretación de los resultados.

Bibliografía

1. Walter SD. The distribution of Levin's measure of attributable risk. *Biometrika* 1975; 62: 371-374.
 2. Walter SD. Attributable risk in practice (editorial). *Am J Epidemiol* 1998; 148: 411-413.
 3. Nieto García FJ, Peruga Urrea A. Riesgo atribuible: sus formas, usos e interpretación. *Gac Sanit* 1990; 18: 112-117.
 4. Levin ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Internat Contra Cancrum* 1953; 9: 531-541.
 5. Northridge ME. Attributable risks as a link between causality and public health action. *Am J Pub Health* 1995; 85: 1202-1203.
 6. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Pub Health* 1998; 88: 15-19.
 7. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in observational epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press, 1986.
 8. Miettinen O. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait, or intervention. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 325-332.
 9. Walter SD. The estimation and interpretation of attributable fraction in health research. *Biometrics* 1976; 32: 829-849.
 10. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research*. Belmont: Lifetime Learning Pub., 1982.
 11. Kee F, Wilson RH, Harper C, Patterson CC, McCallion K, Houston RF et al. Influence of hospital and clinician workload on survival from colorectal cancer: cohort study. *BMJ* 1999; 318: 1381-1386.
 12. Greenland S. Variance estimators for attributable fraction estimates consistent in both large strata and sparse data. *Stat Med* 1987; 6: 714-718.
 13. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 783-790.
 14. Rothman K, Greenland S. *Modern epidemiology*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1998.
 15. Greenland S. RE: Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 884 [carta].
 16. Newcombe RG. RE: confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 884-885 [carta].
 17. Benichou J, Gail MH. Variance calculations and confidence intervals for estimates of the attributable risk based on logistic models. *Biometrics* 1990; 46: 991-1003.
 18. Whittemore AS. Statistical methods for estimating attributable risk from retrospective data. *Stat Med* 1982; 229-243.
 19. Schlesselman JJ. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. Nueva York: Oxford University Press, 1982.
 20. Bruzzi P, Gree SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 904-914.
 21. Hultman CM, Sparén P, Takei N, Murray RM, Cnattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ* 1999; 318: 421-426.
 22. Benichou J. Methods of adjustment for estimating the attributable risk in case-control studies: a review. *Stat Med* 1991; 10: 1753-1773.
 23. Llorca J, Delgado-Rodríguez M. A comparison of several procedures to estimate the confidence interval for attributable risk in case-control studies. *Stat Med* 2000; 19: 1089-1099.
 24. Morgenstern H, Bursic ES. A method for using epidemiologic data to estimate the potential impact of an intervention on the health status of a target population. *J Community Health* 1982; 7: 292-309.
 25. Greenland S, Robins JM. Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1185-1197.
 26. Freeman HP, Wasfie TJ. Cancer of the breast in poor black women. *Cancer* 1989; 63: 2562-2569.
-