

G. Solís Sánchez,
G. Orejas Rodríguez-Arango*

An Esp Pediatr 1999;51:91-96.

Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (VI): Confusión e interacción

Introducción

La búsqueda de una relación causal entre una variable independiente, o factor de estudio, y una variable dependiente, o desenlace, es la base de la mayoría de los estudios de investigación en clínica. Sin embargo, la demostración de que una enfermedad se relaciona estadísticamente con cierta característica biológica o social es solo el primer paso en el estudio epidemiológico, ya que tras conocer que existe dicha relación es necesario indagar su significado y validez⁽¹⁻⁵⁾.

Se puede definir "causa" como un suceso, condición o característica que precede a un desenlace y sin la cual dicho desenlace puede no aparecer en absoluto o aparecer por otro motivo, en otro momento o de otra forma determinada. Hablamos de "causa necesaria" si el suceso, condición o característica es imprescindible para que el desenlace ocurra, y hablamos de "causa suficiente" si el suceso, condición o característica da lugar al desenlace, sea o no sea imprescindible para el mismo⁽¹⁾.

La idea de que una única causa produce un único efecto es excesivamente sencilla. Actualmente sabemos que un desenlace se suele producir por la intervención de varios factores o componentes, y que un factor concreto puede ser el origen de varios desenlaces o enfermedades. En este sentido, otra definición de causa suficiente sería "el conjunto mínimo de condiciones o sucesos que inevitablemente producen el evento".

Una característica importante de la causalidad es que aunque dos factores estén asociados de forma muy importante desde el punto de vista matemático, esto no quiere decir que uno sea la causa del otro. Una buena correlación no indica causalidad y la mayoría de las asociaciones estadísticas no son causales en el sentido exacto de la definición^(6,7). Así, entre dos variables podemos establecer distintas relaciones:

- 1.- No relación:** Ambas variables son independientes, sin que se pueda establecer ninguna relación entre ellas.
- 2.- Relación espúrea por azar:** Falsa relación que se encuentra entre ambas variables y se debe al azar.
- 3.- Relación espúrea por sesgos o errores:** Falsa relación que se establece entre ambas variables, debida a otros factores, a un mal diseño o a algún agente externo a las variables estudiadas.

4.- Relación causal: La relación existente entre ambas variables es, realmente, causal: una provoca la aparición de la otra.

La relación causal ha sido estudiada y discutida desde el siglo pasado. Los criterios de causalidad de Bradford Hill, ya expuestos en un artículo previo de esta serie, supusieron un paso importante en esta teoría de la causalidad y, todavía hoy, están vigentes^(2,8,9): fuerza de la asociación, consistencia, temporalidad, especificidad, gradiente biológico, plausibilidad, coherencia, evidencia experimental y analogía. Hill afirmó que ninguna de estas características eran evidencia indiscutible de causalidad y que ninguna era condición "sine qua non" para la misma. Sin embargo, actualmente, se considera la temporalidad como una característica obligatoria para determinar causalidad: la causa debe preceder en el tiempo al desenlace. Muchos autores han discutido y reevaluado estos criterios, pero su esquema básico se mantiene invariable^(5,7).

Papel de terceras variables en la relación causa-efecto

La asociación entre dos variables puede verse influida por terceras variables que juegan, en cada caso, distintos papeles. De forma resumida podemos diferenciar entre las llamadas terceras variables las siguientes posibilidades: variables factor de confusión, variables modificadoras de efecto, variables intermedias, variables no controladas y variables posteriores⁽²⁾. En la figura 1 puede verse la situación de cada una de ellas respecto a la relación causal.

Los factores de confusión son variables que producen un sesgo en la relación entre un factor de estudio y una enfermedad, modificando su relación de forma homogénea para todos los estratos. Implican un sesgo y deben ser encontradas y eliminadas.

Las variables modificadoras de efecto son terceras variables entre cuyas categorías se modifica la intensidad de la relación entre el factor de estudio y la enfermedad, dando lugar a la interacción. Al contrario de los factores de confusión, las modificadoras de efecto deben ser encontradas y comunicadas como hallazgo importante en una relación causal.

Las variables intermedias son variables situadas dentro de un orden causal entre la variable dependiente y el factor de estudio, pero a diferencia de los factores de confusión forman parte de la cadena causal.

Las variables no controladas son variables con efecto so-

Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes (Insalud). Gijón. *Clinamat-Medycsa. Madrid.

Correspondencia: Dr. Gonzalo Solís. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Cabueñes s/n. Gijón.

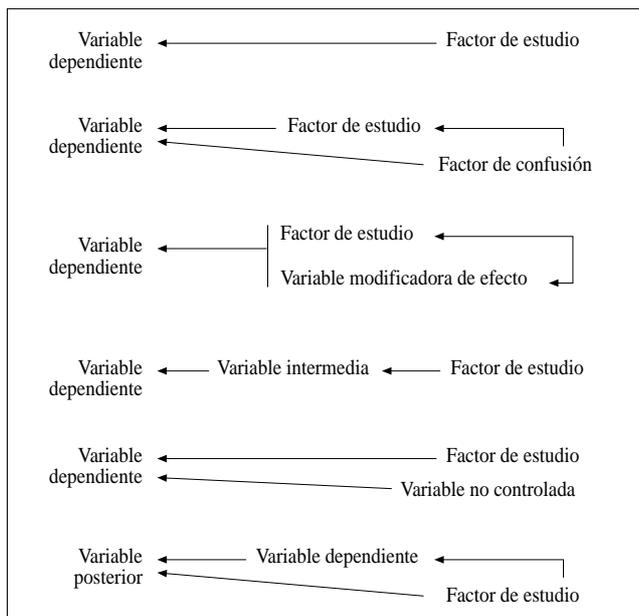


Figura 1. Terceras variables y su relación con la variable dependiente y el factor de estudio (Tomado de referencia 2).

bre la variable dependiente, pero sin relación con el factor de estudio. Su no inclusión en el estudio no provoca sesgos en la estimación de la relación entre ellos, pero conducen a modelos con escasa capacidad predictiva.

Por último, las variables posteriores a la variable dependiente pueden conducir a errores en el establecimiento de relaciones causales. Su inclusión en un estudio puede provocar situaciones similares a las de los factores de confusión o de los factores modificadores de efecto. Desgraciadamente, con frecuencia es muy difícil conocer si una variable es anterior o posterior a un desenlace.

En los estudios experimentales estas terceras variables pueden ser controladas con la asignación aleatoria del factor de estudio, sobre todo si la muestra de sujetos es suficientemente grande⁽¹⁰⁾. Sin embargo, en los estudios observacionales analíticos, estas terceras variables no pueden ser controladas a no ser que se conozcan previamente al estudio y se tengan en cuenta en el análisis⁽²⁾.

Las formas de controlar terceras variables en los estudios observacionales son la restricción de población, la estandarización de riesgos, el emparejamiento, la estratificación y el modelaje estadístico. Sea cual sea la técnica que escojamos, es fundamental reconocer estas terceras variables en la fase de diseño para recogerlas y, posteriormente, poder controlarlas.

Con el fin de realizar un buen estudio causal, se recomienda seguir tres pasos: en primer lugar, elegir claramente el modelo causal en estudio, es decir, establecer una hipótesis de trabajo clara y estable; en segundo lugar, identificar inequívocamente el papel que juega cada variable en el modelo elegido; y, en tercer lugar, especificar el modelo matemático, multiplicativo o aditivo, que se utilizará en el análisis. Hablaremos de

Tabla I Ejemplo de confusión: Hábito de fumar como variable confundidora en la relación entre consumo de café e infarto de miocardio (Tomado de referencia 17)

Tabla global			
	<i>Infarto</i>	<i>No infarto</i>	
Café	90	60	150
No café	60	90	150
	150	150	
OR CRUDA= 2,25 (IC 95% 1,3-3,6)			
Fumadores:			
	<i>Infarto</i>	<i>No infarto</i>	
Café	80	40	120
No café	20	10	30
	100	50	
OR FUMADORES= 1 (IC 95% 0,4-2,5)			
No fumadores:			
	<i>Infarto</i>	<i>No infarto</i>	
Café	10	20	30
No café	40	80	120
	50	100	
OR NO FUMADORES= 1 (IC 95% 0,4-2,5)			
OR PONDERADA DE MH= 1 (IC 95% 0,5-1,9)			
La diferencia entre la OR CRUDA y la OR PONDERADA MH definen la confusión.			

modelos multiplicativos cuando los cálculos se realicen a través de cocientes de ventajas (OR) y de modelos aditivos cuando los cálculos los realicemos a través de riesgos atribuibles⁽⁴⁾.

Confusión

Una variable de confusión es una tercera variable C que si no es tenida en cuenta modifica la relación entre una variable independiente A y una dependiente B. La variable C confundidora debe ser externa a la relación que se evalúa, cronológicamente anterior al factor de estudio A y relacionada tanto con dicho factor como con la variable desenlace B. Es decir, la variable de confusión debe ser un factor de riesgo para la enfermedad y tener relación con el factor de estudio. Las variables confundidoras nos engañan y deben ser encontradas y eliminadas de nuestro estudio⁽¹¹⁾.

El ejemplo más clásico de variable confundidora lo describe Hulley en su excelente texto de investigación en clínica⁽¹²⁾. Se trata de la falsa relación entre el consumo de café (variable A o factor de riesgo) y el infarto de miocardio (variable B o dependiente) debida al tabaco (variable confundidora C) (Tabla I). En este ejemplo, la OR cruda entre el consumo de café y el infarto es de 2,25, mientras que la relación varía si tenemos en cuenta el tabaco: tanto las OR para fumadores como la OR para no fumadores son OR=1. Es decir, la relación que parecía existir entre café e infarto de miocardio desaparece si tenemos en cuenta el hábito tabáquico. En el ejemplo, el hábito de fumar es una variable confundidora porque falsea la relación e introduce un sesgo que debemos eliminar. Además, cumple las tres condiciones

requeridas para considerarse factor de confusión: se relaciona con el consumo de café, se relaciona con el infarto de miocardio y no es una variable intermedia entre ambas.

Para valorar realmente la existencia de una variable confundidora debemos calcular los riesgos crudos, ya sean OR o RR, los riesgos para cada categoría de la variable confundidora y el riesgo ponderado de Mantel y Haenszel⁽¹³⁾.

En los estudios experimentales, las variables de confusión se eliminan con la aleatorización⁽¹⁰⁾. La distribución aleatoria de sujetos entre los grupos asegura, si el tamaño de muestra es suficiente, que las posibles variables confundidoras conocidas y no conocidas estarán equilibradas en ambos grupos.

Por el contrario, en los estudios observacionales, el investigador debe conocer, medir y controlar las posibles variables confundidoras⁽¹⁴⁾. Para reconocer posibles variables de confusión debemos establecer listas de variables relacionadas con el factor de estudio y que, además, puedan ser causa de desenlace. Una vez reconocidas tenemos dos opciones: controlarlas en la fase de diseño mediante la restricción y el emparejamiento, o controlarlas en la fase de análisis mediante la estratificación y el ajuste⁽¹²⁾.

La restricción definirá unos criterios de inclusión y exclusión rígidos, admitiendo sólo a sujetos con un cierto valor de la posible variable confundidora. Por ejemplo, admitiendo al estudio a "fumadores" y eliminando a "no fumadores". Las desventajas de esta restricción es que limitan la generalización de los resultados a la población y que pueden hacer difícil encontrar un tamaño de muestra adecuado.

El emparejamiento o matching implica equilibrar en cuanto a la posible variable confundidora (fumadores y no fumadores) los grupos de estudio. Entre sus inconvenientes están que encarece el estudio en tiempo y dinero, que la decisión debe tomarse desde el inicio del estudio anulando posteriormente el valor de dichas variables, que requiere un análisis especial debido al emparejamiento y que puede producir un sobreemparejamiento, reduciendo el valor del estudio.

La estratificación asegura que sólo se comparen casos y controles, o expuestos y no expuestos, con niveles similares de variable de confusión. Para esto se debe dividir a los sujetos en estratos según la variable confundidora (fumadores y no fumadores). Entre las ventajas de la estratificación se encuentra su reversibilidad, ya que si hemos controlado dicha variable podemos utilizarla o no, según queramos, en el análisis. Su gran desventaja es la limitación del número de variables que pueden controlarse simultáneamente, ya que el tamaño de la muestra aumenta en gran medida por cada estratificación que generemos. La estratificación permite el uso de los riesgos (OR o RR) de Mantel y Haenszel, que son riesgos ponderadas por estratos. Si el riesgo (OR o RR) crudo o de la tabla 2x2 no es muy diferente al riesgo ponderado de Mantel y Haenszel podemos concluir que no existe confusión. Si, por el contrario, el riesgo crudo es diferente al riesgo ponderado de Mantel y Haenszel, concluiremos que la variable por la que estratificamos es un factor de confusión⁽¹³⁾.

Las técnicas de ajuste estadístico modelan o simulan la aso-

Tabla II Paradoja de Simpson: Tratamiento de cálculos renales con cirugía abierta o nefrolitotomía percutánea (Tomada de referencia 23)

Tabla global			
	<i>Exito</i>	<i>Fracaso</i>	
Cirugía abierta	273 (78%)	77	350
Nefrolitotomía	289 (83%)	61	350
	562	138	700
Cálculos menores de 2 cm			
	<i>Exito</i>	<i>Fracaso</i>	
Cirugía abierta	81 (98%)	6	87
Nefrolitotomía	234 (83%)	36	270
	315	42	357
Cálculos mayores de 2 cm			
	<i>Exito</i>	<i>Fracaso</i>	
Cirugía abierta	192 (73%)	71	263
Nefrolitotomía	55 (69%)	25	80
	247	96	343
Relación entre tamaño de cálculo y tipo de tratamiento			
	<i>Calculo > 2 cm</i>	<i>Calculo < 2 cm</i>	
Cirugía abierta	263	87	350
Nefrolitotomía	80	270	350
	343	357	700

ciación a través de modelos multivariantes con el fin de separar el efecto del factor de confusión. Las técnicas de ajuste permiten controlar simultáneamente varios factores de confusión y utilizar la información completa de las variables continuas. Como inconvenientes destaca la posibilidad de modelizar erróneamente y la dificultad para comprender los resultados en algunas ocasiones. Al final de este artículo realizaremos un breve repaso a las técnicas de análisis multivariante para el control de confusión e interacción.

Paradoja de Simpson

Un factor de confusión peculiar es el que aparece en la denominada paradoja de Simpson⁽¹⁵⁾. Se trata de un factor de confusión tan importante que es capaz de invertir la verdadera relación existente entre dos variables. Es un fenómeno que se cita clásicamente en todos los textos y revisiones sobre este tema, pero que aparece muy pocas veces en la realidad⁽¹⁶⁾.

El ejemplo más citado es el de un estudio observacional sobre el tratamiento de cálculos renales, cuyo esquema se puede ver en la tabla II. En este trabajo, la cirugía abierta obtuvo un 78% de éxitos (273/350) frente a un 83% de la nefrolitotomía percutánea (289/350). Sin embargo, si se valoraba el diámetro del cálculo, esta diferencia no solo desaparecía sino que se invertía. Para los cálculos de menos de 2 cm, la cirugía abierta obtenía unos éxitos del 98% (81/87) frente a un 83% (234/270) de la percutánea, y para los cálculos de más de 2 cm, 73% (192/263) frente a 69% (55/80), respectivamente. La explicación de esta inversión en la relación se encuentra en que la probabilidad de pasar a cirugía abierta o a percutánea dependía del tamaño del cálculo, al ser un trabajo ob-

Tabla III Paradoja de Simpson: Relación entre un factor de riesgo (FR) o variable independiente y la enfermedad (ENF) o variable dependiente, siendo el sexo un factor confusor que invierte el sentido de los riesgos (Tomada de referencia 2)

Tabla global			
	ENF	No ENF	
FR positivo	200	410	610
FR negativo	410	200	610
	610	610	1220
OR CRUDA= 0,24 (IC 95% 0,2-0,3)			
Varones			
	ENF	No ENF	
FR positivo	100	10	110
FR negativo	400	100	500
	500	110	610
OR VARONES= 2,5 (IC 95% 1,2-5,2)			
Mujeres			
	ENF	No ENF	
FR positivo	100	400	500
FR negativo	10	100	110
	110	500	610
OR MUJERES= 2,5 (IC 95% 1,2-5,2)			
OR PONDERADA MH= 2,5 (IC 95% 1,5-4,1)			

servacional y no tratarse de un ensayo clínico randomizado⁽¹⁷⁾.

Otro ejemplo, esta vez utilizando riesgos, se puede observar en la tabla III. Una variable independiente funciona como factor protector (OR=0.24) para una enfermedad en la tabla de datos crudos. Si separamos los datos por sexo (factor de confusión), la variable independiente pasa a ser un factor de riesgo (OR=2.5) para ambas categorías. La diferencia entre la OR ponderada de Mantel y Haenszel y la OR cruda demuestran que existe confusión. La diferencia de sentido entre la OR cruda (protección) y las OR por estratos y ponderadas (riesgo) indican que se trata de una paradoja de Simpson⁽²⁾.

Interacción

La interacción o modificación de efecto se presenta cuando la fuerza de la relación entre dos variables es diferente en función del nivel de una tercera variable, denominada modificadora de efecto^(18,19). Es decir, en la relación entre una variable independiente A y una dependiente B, aparece una tercera variable C, modificadora de efecto, en cuyas categorías varía la relación entre A y B.

En muchos estudios nos interesa conocer la relación entre dos variables y las modificaciones de esta relación en los distintos estratos de una de ellas. Por ejemplo, conocer en un ensayo clínico si el resultado de un tratamiento es igual para niños que para adultos o, en un estudio observacional, si los riesgos son diferentes para mujeres que para varones. Es decir, queremos valorar la heterogenicidad de un efecto observado entre los distin-

tos subgrupos de la variable. El término estadístico para esta heterogeneidad es “interacción” y su traducción clínica “sinergismo”.

En realidad, la interacción o modificación de efecto aparece cuando la incidencia de una enfermedad, por ejemplo, en presencia de dos o más factores difiere de la esperada al combinar las tasas de incidencia de los factores por separado. La interacción puede observarse en modelos estadísticos multiplicativos y/o en modelos estadísticos aditivos. Algunas veces puede aparecer interacción si manejamos OR, pero no si manejamos riesgos atribuibles, o al revés. Sin embargo, algunos autores sólo reconocen interacción si aparece la misma sea cual sea la elección del modelo estadístico y sus unidades^(2,19).

Para valorar la interacción en el modelo multiplicativo, que es el más utilizado actualmente, en el análisis estratificado de una tabla 2x2 se utiliza el test de heterogeneidad de los riesgos en los distintos estratos, que nos determina si estos son estadísticamente significativos. Desde el punto de vista gráfico, la interacción se pone de manifiesto por la falta de paralelismo entre las rectas para cada estrato en una gráfica que enfrente variable dependiente y variable independiente.

Pongamos un ejemplo sobre la relación entre un factor de riesgo y una enfermedad, y el sexo como variable modificadora de efecto (Tabla IV). En la tabla global, la OR es OR=1, sin que exista relación entre el factor de riesgo y la enfermedad. Si analizamos los datos en función del sexo, la OR de los varones (OR=9) es completamente diferente a la de las mujeres (OR=0.1). Es decir, la variable FR es un factor de riesgo positivo en los varones, mientras que es un factor de riesgo protector o negativo en las mujeres⁽²⁾. En este caso no existe confusión ya que la OR ponderada es igual a la OR cruda, si bien este dato es poco importante ya que al existir interacción siempre debe mostrarse con el análisis por estratos y nunca presentar riesgos ponderados o generales.

Un ejemplo de interacción con modelo aditivo lo podemos ver en la tabla V. Se trata de la relación entre tabaco y cardiopatía isquémica, considerando al colesterol plasmático como modificador de efecto. El hecho de ser fumador incrementa el riesgo de cardiopatía isquémica en 8 casos por cada 1000 pacientes (20/1000 - 12/1000 = 8/1000), en sujetos con el colesterol normal. El efecto individual de tener el colesterol elevado incrementa la incidencia en 49 casos por cada 1000 sujetos (61/1000 - 12/1000 = 49/1000) en sujetos no fumadores. Se esperaría que la combinación de ambos factores elevaría la incidencia en 57 casos por cada 1000 sujetos (8 + 49 = 57) y, sin embargo, el incremento es de 305 casos (317/1000 - 12/1000 = 305/1000), lo que indica un sinergismo o interacción entre ambos⁽¹⁹⁾.

Con frecuencia una tercera variable es, a la vez, factor de confusión y variable modificadora de efecto. Supongamos la relación entre una variable independiente A y dependiente B. Puede existir una tercera variable C que actúa como variable confundidora (los riesgos crudos y los estratificados son diferentes) y, a la vez, como modificadora de efecto o interacción (los riesgos varían entre los diferentes estratos de la variable C). En estos casos, la interacción siempre es más importante que la confusión,

Tabla IV Interacción o modificación de efecto en un modelo multiplicativo: Relación de un factor de riesgo (FR) o variable independiente y una enfermedad (ENF) o variable dependiente en relación con una variable modificadora de efecto (SEXO)

Tabla global (hombres y mujeres)			
	ENF	No ENF	
FR positivo	100	100	200
FR negativo	100	100	200
	200	200	400
OR CRUDA= 1			
Varones			
	ENF	No ENF	
FR positivo	75	25	100
FR negativo	25	75	100
	100	100	200
OR VARONES= 9 (IC 95% 4,5-18,0)			
Mujeres			
	ENF	No ENF	
FR positivo	25	75	100
FR negativo	75	25	100
	100	100	200
OR MUJERES= 0,1 (IC 95% 0,06-0,2)			
OR PODERADA DE MH= 1			

y los hallazgos deben ser tenidos en cuenta.

Aunque la detección de interacciones puede tener importantes implicaciones prácticas, su búsqueda exagerada, creando subgrupos numerosos o de escasa importancia clínica, puede dar lugar a hallazgos espúreos o falsos^(20,21). Así, en un ensayo clínico aleatorio comparando dexametasona y placebo para prevenir el síndrome de distress respiratorio neonatal se encontró que el sexo era una variable modificadora de efecto ya que el efecto favorable de la medicación aparecía solo en el grupo de niñas⁽²²⁾. Esta conclusión no parecía tener justificación biológica y, posteriormente, otros trabajos se encargaron de confirmar que esta interacción no era real⁽²³⁾.

Análisis multivariante para valorar confusión e interacción

Cuando se estudia una relación de causalidad entre una variable independiente y una dependiente se debe partir, como ya comentamos, de un diseño específico para comprobar dicha relación. Una vez obtenidos los datos, realizaremos un primer análisis crudo de los mismos. A continuación, a través de análisis estratificados podremos valorar la presencia de factores de confusión e interacciones ya sospechadas previamente (Fig. 2). Para finalizar el estudio, el análisis multivariante nos ayudará a establecer un modelo, explicativo o predictivo, según sea nuestra intención, que confirmará o rechazará nuestra hipótesis de trabajo inicial⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Otra posibilidad sería utilizar el análisis multivariante desde un inicio para explorar un conjunto de variables independientes en su relación con una variable dependiente, controlan-

Tabla V Ejemplo de interacción con modelo aditivo: Incidencia de la cardiopatía isquémica según tabaquismo y niveles de colesterol. Los niveles de colesterol modifican la incidencia de cardiopatía isquémica relacionada con el consumo de tabaco (Tomado de referencia 19)

	Colesterol elevado	Colesterol normal
Fumadores	317/1000	20/1000
No fumadores	61/1000	12/1000
<i>Incremento de incidencia por el factor tabaco: 20/1000-12/1000= 8/1000</i>		
<i>Incremento de incidencia por el factor colesterol: 61/1000-12/1000= 57/1000</i>		
<i>Incremento por ambos factores en ausencia de sinergismo o interacción: 8/1000 + 57/1000 = 61/1000</i>		
<i>Incremento real de incidencia: 317/1000 - 12/1000 = 305/1000</i>		
<i>Al ser diferentes el incremento real del incremento esperado, concluimos que existe interacción o sinergismo en este modelo aditivo.</i>		

do los efectos de posibles variables de confusión y detectando y explorando interacciones entre las distintas variables.

En los modelos multivariantes se parte de una variable dependiente "respuesta" (cuantitativa para la regresión múltiple, y cualitativa binaria para la logística), de una variable independiente "exposición o factor de estudio", y de un conjunto de variables independientes "de control o ajuste". El ajuste estadístico es la propiedad de los análisis multivariantes por la que se determina la influencia específica de cada variable independiente sobre la variable dependiente al mantener el resto de variables constantes. Por lo tanto, es multivariante porque analiza el efecto de múltiples variables simultáneamente. Es un modelo porque partiendo de los datos de la investigación asume ciertas características de esos datos (distribución normal, por ejemplo) para llegar a una fórmula matemática.

La estructura básica del modelo multivariante es

Variable respuesta = constante + (β_1 x variable₁) + (β_2 x variable₂) + ... (β_n x variable_n) siendo β_1 , β_2 y β_n coeficientes que vienen determinados por los datos de la empresa, y variable₁, variable₂ y variable_n las variables predictoras que pueden estar relacionadas con el resultado.

Al plantear un modelo multivariante, se partirá de una ecuación inicial en la que se incluirán todas las variables independientes, incluidas todas las posibles variables de confusión y todas las posibles interacciones, siguiendo un principio jerárquico. Desde este modelo inicial se irá realizando una selección de términos con el fin de llegar a un modelo final eficaz.

La inclusión o eliminación de una interacción se realizará con pruebas de significación estadística, manteniendo en el modelo los términos que las cumplan. La interacción existirá si, al introducirla en el modelo, el coeficiente de la misma es estadísticamente significativo.

Por el contrario, la decisión de mantener o eliminar en el modelo los términos de confusión no debe ser tomadas en base al

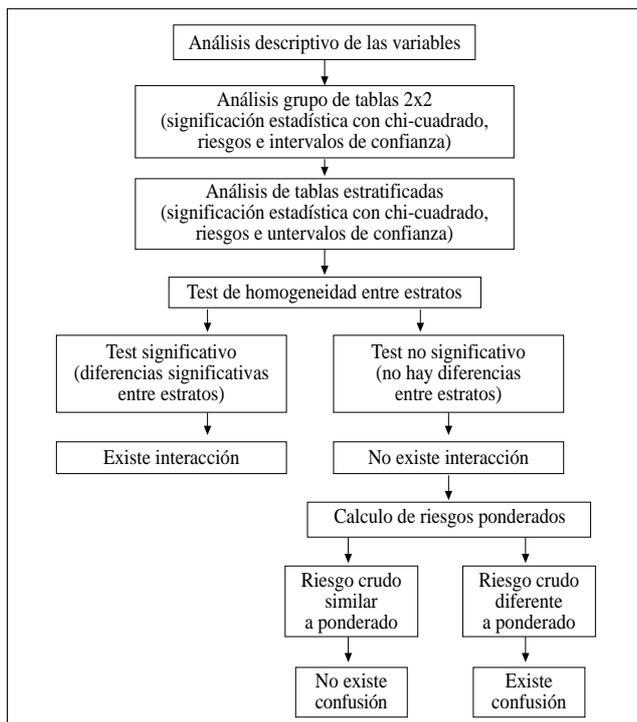


Figura 2. Estudio univariante y estratificado de una posible relación causal entre una variable dependiente o desenlace, una independiente o factor de estudio y una tercera variable.

resultado de una prueba estadística de significación sino a criterios de importancia clínica⁽²⁷⁾. Las variables confundidoras se reconocerán al introducirlas en un modelo cuando cambien el coeficiente de la variable independiente que confunden.

Entre los posibles modelos finales obtenidos se elegirá el que estime con mayor precisión los efectos, lo que se refleja por un menor intervalo de confianza del 95% de los valores de los coeficientes resultantes del modelo, y el que presente más ventajas en cuanto a calidad de las variables finales, importancia de las mismas y simplicidad del modelo.

El proceso de selección del mejor modelo a partir del modelo máximo inicial viene implementado en los distintos programas estadísticos para ordenador personal (SPSS, BMDP, Epiinfo,...), generalmente con distintas opciones de eliminación y selección (inclusión secuencial, exclusión secuencial y paso a paso). De cualquier forma, el proceso de modelización requiere una continua interacción entre ordenador e investigador, partiendo de un conocimiento profundo del marco teórico de la investigación y de un entrenamiento práctico en el diseño y diagnóstico de modelos multivariantes⁽²⁶⁾.

Para conseguir establecer un buen modelo multivariante final que valore relaciones causales, confusiones e interacciones, recomendamos realizar siempre de forma ordenada el análisis descriptivo de todas las variables, el análisis de variables 2x2, el análisis estratificado de cada relación y, sólo en último lugar, el análisis multivariante mediante ordenador. Realizando esta secuencia de análisis será la única forma de comprender realmen-

te los hallazgos obtenidos y no cometer errores en las conclusiones.

Bibliografía

- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference. En: Rothman KJ y Greenland S, eds *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ, 1998: 7-28.
- Cobo E, Buekens P. Necesidad y limitaciones del ajuste. *Med Clin (Barc)* 1990; **95**:702-708.
- Bradford Hill A. The environment and disease: Association or Causation?. *Proc Royal Soc Medicine* 1965; **58**:295-300.
- Orejas G, Martínez JF. Epidemiología y metodología científica aplicada a la Pediatría (I): Introducción. Medidas de frecuencia, asociación e impacto. Estandarización. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:313-320.
- Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. *Foundations of Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc, 1980.
- De Mata Donado J, Orejas G. Epidemiología y metodología científica aplicada a la Pediatría (III): Introducción al análisis estadístico en epidemiología. *An Esp Pediatr* 1999; **50**:81-90.
- Mac Mahon B, Pugh TF. *Principios y métodos de epidemiología*. 2ª ed. Mexico DF: Ed Colpico, 1988.
- Doll R. Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science. *BMJ* 1992; **305**:1521-1526.
- Solís G, Orejas G. Epidemiología y metodología científica aplicada a la Pediatría (II): Diseños en investigación epidemiológica. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:527-538.
- Altman DG, Bland JM. Treatment allocation in controlled trials: why randomise?. *BMJ* 1999; **318**:1209.
- Doménech JM, Sarría A. Confusión e interacción. En: Doménech JM, Sarría A, eds. *Análisis multivariante en ciencias de la salud: Modelos de regresión*. UD 8. Barcelona: Signo, 1995.
- Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación clínica*. Barcelona: Doyma, 1993.
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; **22**:719-748.
- Brennan P, Croft P. Interpreting the results of observational research: chance is not such a fine thing. *BMJ* 1994; **309**:727-730.
- Simpson EH. The interpretation of interaction in contingency tables. *J Royal Stat Assoc* 1951; **13**:238-241.
- Julious SA, Mullee MA. Confounding and Simpson's paradox. *BMJ* 1994; **1480**:1481.
- Charig CR, Webb DR, Payne SR, Wickham OE. Comparison of treatment of renal calculi by operative surgery, percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. *BMJ* 1986; **292**:879-882.
- Altman DG, Matthews JNS. Interaction 1: heterogeneity of effects. *BMJ* 1996; **313**:486.
- Argimón JM, Jiménez J. *Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud*. Barcelona: Doyma, 1991.
- Matthews JNS, Altman DG. Interaction 2: compare effect sizes not P values. *BMJ* 1996; **313**:808.
- Matthews JNS, Altman DG. Interaction 3: how to examine heterogeneity. *BMJ* 1996; **313**:862.
- Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; **141**:276-287.
- Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; **97**:11.
- Domenech JM, Sarría A. Modelo de regresión múltiple. En: Domenech JM, Sarría A eds. *Análisis multivariante en ciencias de la salud: Modelos de regresión*. UD 7. Barcelona: Signo, 1995.