

Errores frecuentes en investigación biomédica: sesgos, confusión e interacción

10

E. Gómez Gracia



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Distinguir entre errores aleatorios y sistemáticos.
- Revisar los errores sistemáticos (sesgos) más frecuentes en epidemiología.
- Definir, analizar y cuantificar las variables de confusión.
- Conocer el concepto y los métodos del control de la confusión.
- Definir, analizar y cuantificar las variables modificadoras del efecto.
- Distinguir entre los fenómenos de confusión y las variables modificadoras del efecto.

INTRODUCCIÓN

El método epidemiológico se ha convertido en la mejor herramienta para la adquisición de conocimientos en medicina clínica y en salud pública. Es un proceso sistemático que lleva a un estudio profundo de un conocimiento nuevo cuyo propósito fundamental en los estudios epidemiológicos es hacer generalizables los resultados obtenidos, asegurándose de que los resultados están libres de error. Para ello, hay que asumir que es imposible trabajar habitualmente con toda la población que se pretende estudiar y que, por tanto, hay que acudir a una muestra bien elegida de esa población. Además, se ha de asegurar que el diseño del estudio sea el adecuado para que los resultados obtenidos en la muestra sean reflejo de lo que ocurre en la población. La variabilidad debida al azar puede combatirse aumentando el tamaño muestral, aunque esto no siempre es factible.

La investigación epidemiológica es una acumulación de conocimientos respecto a un suceso, es un proceso en el que cada paso sirve de orientación para establecer una asociación causal. Por tanto, es de suma importancia un buen análisis y una correcta interpretación de los hallazgos para que los resultados sean válidos y poder así extrapolar los resultados obtenidos. Sin embargo, para interpretar correctamente un estudio epidemiológico es conveniente tener en cuenta la posibilidad de cometer errores, que puedan afectar tanto a su validez como a su precisión. Es decir, estos errores pueden originarse en forma aleatoria, por azar, y disminuir la precisión de los resultados o pueden originarse de forma sistemática, lo que influye en la validez de lo que se está estudiando. Estos últimos errores se denominan sesgos y afectarán a la validez interna o externa de un estudio y, por tanto, a sus resultados. Los sesgos pueden aparecer en cualquier momento del proceso de investigación.

La precisión hace referencia a la capacidad de un instrumento de medición (un aparato, un test, una encuesta, etc.)

para repetir el mismo valor cada vez que se mida lo mismo y con el mismo instrumento. Es sinónimo de exactitud: fiabilidad, reproducibilidad y coherencia. La precisión es una propiedad contraria a la variabilidad. Independientemente del azar, la variabilidad se reduce evitando sus fuentes potenciales: debidas al observador, al individuo, a los instrumentos de medición o a los errores por registro equivocado de los datos.

La manera de mejorar la precisión es usar muestras de gran tamaño y hacer lo más uniforme posible todo el método de estudio. Para ello, es conveniente estandarizar los métodos de medición (protocolos de investigación precisos), entrenar a los observadores, afinar los instrumentos de medición y automatizar en la medida de lo posible estos procesos. El error aleatorio de la medición disminuye si se efectúan varias mediciones y se calcula la media entre ellas. La precisión se determina con la desviación estándar y el coeficiente de variación, y a través del grado de coherencia de resultados emparejados (coeficiente de correlación intraclase, coeficiente Kappa). Cuando la variable es cualitativa, ya sea categórica u ordinal, se suele utilizar el índice de Kappa. Gracias a este se evalúa el grado de concordancia. Los valores posibles van de 0 a 1; cuanto más cerca del 1, menor variabilidad. Con variables cuantitativas es útil el coeficiente de variación, que se expresa e interpreta aproximadamente igual que el índice Kappa, o, también, el análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas.

La validez de una variable es el grado con que dicha variable mide lo que realmente se quiere medir. Esta propiedad es fundamental para extrapolar correctamente los resultados del estudio tanto a la muestra (validez interna) como a la población diana (validez externa). Aunque los intentos de mejorar la exactitud suelen conducir a mejorar la precisión, estos conceptos son distintos y no relacionados (cabe precisión sin exactitud, y viceversa). Es decir, hay estudios precisos pero no válidos y al contrario (**Fig. 10-1**).



Figura 10-1. Errores sistemáticos y aleatorios, validez y precisión.

SESGOS EN EPIDEMIOLOGÍA

Validez de la investigación. Validez interna y validez externa

El concepto de validez en investigación se refiere a lo que es veraz, a lo que se acerca a la verdad o realidad. En general, cabe decir que los resultados de una investigación tendrán validez cuando el estudio esté libre de errores. Clásicamente se distingue entre validez interna y validez externa.

La **validez interna** hace referencia a la validez de los resultados obtenidos en la muestra (ausencia de errores internos). La validez interna de un estudio epidemiológico se consigue evitando los errores en el diseño, utilizando aparatos bien calibrados y siguiendo el protocolo previsto, lo que hace que los resultados obtenidos reflejen fielmente la realidad de la muestra.

La **validez externa** de un estudio es la capacidad de generalizar los resultados de la muestra estudiada a la población de referencia, a aquella a la que se pretenden aplicar los resultados o conclusiones del estudio.

Errores aleatorios y errores sistemáticos

Los errores cometidos en el curso de una investigación y que afectan a su validez pueden ser de dos tipos: errores aleatorios y errores sistemáticos (denominados también sesgos) (Tabla 10-1).

Un **error aleatorio** es el debido al azar. Se produce tanto por el hecho de estudiar muestras de sujetos, en lugar de toda la población, como por la variabilidad inherente al proceso de medición de dichas variables (debidas al propio observador, al instrumento de medida o la propia variabilidad biológica del individuo). Un error aleatorio es un error que no es constante en cada medida, y no ocurre siempre en la misma dirección: se debe al azar y, en consecuencia, no es evitable, aunque se debe contar con él y las pruebas estadísticas así lo hacen.

El error aleatorio tiene que ver con la precisión o fiabilidad de una medida y es una manifestación de la reproducibilidad de una medición. Es decir, la capacidad de obtener un mismo valor cuando una medición se realiza sobre la misma persona en más de una ocasión y en condiciones similares. Lo ideal es que las medidas sean reproducibles, tanto si se usa el mismo instrumento como si las toman distintas personas. En ausencia de errores sistemáticos, cuanto menores sean los errores aleatorios, más cerca estará la estimación del valor medio

Tabla 10-1. Características y control de los errores aleatorios y sistemáticos

Tipos de error	Características	Afecta a la validez interna	Control
Error aleatorio 	<ul style="list-style-type: none"> • Simétrico • Impredecible • Incorregible • Debido al azar • Estimable estadísticamente 	No	Aumentar tamaño muestral
Error sistemático (sesgo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Asimétrico • Predecible • Corregible • Prevenible y controlable por métodos epidemiológicos 	Sí	Sesgo de selección <ul style="list-style-type: none"> • Aleatorización Sesgo de clasificación <ul style="list-style-type: none"> • Enmascaramiento Factor de confusión <ul style="list-style-type: none"> • Aleatorización • Restricción • Emparejamiento • Estandarización • Estratificación • Análisis multivariante

de las mediciones del valor real. El rango entre una serie de mediciones aumenta cuanto mayores sean los errores aleatorios. El error aleatorio disminuye a medida que aumenta el número de observaciones.

Un error que se produce de forma constante y siempre en el mismo sentido (sistemático), en alguna o varias etapas del estudio, se denomina **sesgo o error sistemático**. Un sesgo es un error sistemático en el diseño del estudio que conduce a una estimación incorrecta (no válida) del efecto o del parámetro que se está midiendo. Por eso afecta a la validez. Este tipo de errores se deben fundamentalmente a problemas metodológicos y se presentan siempre en el desarrollo de una investigación.

Los errores sistemáticos afectan a la validez interna y, por tanto, también indirectamente a la validez externa y tienen como consecuencia la estimación errónea de la asociación encontrada entre la exposición y el desenlace (entre la variable independiente y la variable dependiente). Los sesgos dan como resultado una estimación incorrecta (sesgada) del parámetro o del efecto medido. Es imposible eliminarlos en su totalidad, entre otras cosas porque no es posible encontrar grupos de comparación «idénticos» que solo se diferencien en la exposición de interés, como es el caso en experimentación animal, con animales genéticamente similares. Serían las mismas personas que solo se diferenciaran en la variable que se busca medir. Dado que eso es imposible en la realidad (contrafáctico, es decir, contrario a los hechos), se intenta obviar comparando con otras personas lo más parecidas posible o aleatorizando la conformación de los grupos de comparación. Con personas idénticas, se pretende referir a los grupos de comparación «contrafácticos» (imposible en la realidad).

Como es sabido, los estudios analíticos se basan en que el grupo de estudio y el de referencia son comparables por las variables pronósticas o predictivas de la respuesta, de forma que solo difieren en la presencia o no del factor de estudio (principio de comparabilidad). En los estudios experimentales la asignación aleatoria de los sujetos (siempre que el tamaño de muestra sea muy grande) asegurará, en principio, esta comparabilidad, mientras que es más difícil asegurarla en los estudios observacionales (casos y controles y de cohortes retrospectivas).

Tipos de sesgos

Hay numerosos tipos de sesgos. La buena metodología epidemiológica tratará de localizarlos y, en la medida de lo posible, evitarlos en las distintas fases del estudio epidemiológico (fase de diseño, de análisis, de interpretación). Sin embargo, una vez que se ha producido un sesgo no es posible eliminarlo en la fase de análisis, de ahí la importancia de prevenirlos.

Sin pretensión de exhaustividad, se exponen los sesgos más importantes detectados en la investigación epidemiológica.

La mayoría de ellos se pueden clasificar en **dos grupos fundamentales**: los **sesgos de selección** y los **sesgos de clasificación o información**.

- **Sesgos de selección**: son los que se producen en la selección de los sujetos de estudio, ya sea al elegir, para un estudio descriptivo, una muestra que no sea representativa de la población de estudio, o en su caso, al formar los grupos

que se van a comparar. Este sesgo no es por efecto del azar y afecta solo a la validez externa: el diseño y el análisis de los resultados pueden ser correctos, pero las conclusiones no podrán ser extrapolables a la población general.

- **Sesgos de información**: son los errores sistemáticos que se producen cuando la información sobre el factor de estudio o la variable respuesta son erróneos o se recogen de forma sistemáticamente distinta en los grupos que se comparan, o las mediciones de las variables son de mala calidad o sistemáticamente desiguales en los grupos que se comparan. Sobre todo, se deben al uso de instrumentos de medida poco precisos o válidos, a criterios diagnósticos incorrectos, a desigualdades en cada grupo o a imprecisiones en la recogida de datos.

De entrada, cabe decir que los sesgos se pueden encontrar en cualquier fase de la investigación. En primer lugar, en la propia revisión bibliográfica (por ejemplo, el idioma de las publicaciones puede producir un sesgo, pues solo se lee lo que se entiende). Hay una forma gráfica de detectar este sesgo de publicación: con el diagrama en embudo (*funnel plot*). Se trata de una gráfica que representa las medidas de asociación de los estudios valorados en el eje de abscisas (a veces se presentan los logaritmos de las medidas de asociación) y una estimación de la precisión del dato, como el error estándar o la varianza (se valora indirectamente el tamaño muestral), en el eje de ordenadas. Cuando existe un sesgo de revisión bibliográfica suelen faltar estudios con pequeños tamaños muestrales y con medidas de asociación más bien pequeñas o protectoras. Cuando existe este sesgo, en la representación gráfica del diagrama de embudo se pierde la forma de árbol de navidad y se observa un cúmulo de estudios en una zona.

Por supuesto, también es posible un sesgo en la selección de los participantes (al permitir participantes voluntarios o al hacer una selección «conveniente»); en la obtención de datos de lugares diversos (bien directamente del paciente o de los registros disponibles); en la medición de las variables (errores en los instrumentos, errores de los investigadores); en el análisis de los datos (interpretaciones interesadas, omisiones de casos «atípicos») y en la publicación de los datos (se publican con más facilidad los resultados «significativos»).

Los errores sistemáticos, por tanto, afectan más a la validez que a la precisión del estudio; desvían las estimaciones de la asociación en la misma dirección; son generalmente predecibles; conviene saber si subestiman o sobreestiman el grado de asociación encontrada y son en parte evitables mejorando el diseño o el análisis de los datos.

Conviene recordar que «sobreestimar» significa alejarse del valor nulo (ausencia de asociación) y que esto significa que en un estudio concreto se ha obtenido un valor de la *odds ratio* (OR) o del *riesgo relativo* (RR) más alejado del nulo ($RR = 1$) que los valores reales. También es posible que se obtengan valores más próximos al nulo que los reales; en este caso se habla de «subestimación».

Sesgos de selección

Se comete un **sesgo de selección** cuando los individuos de cada grupo de estudio se escogen de una manera sistemática-

mente distinta. Por ejemplo, se comete un sesgo de selección si se escoge un grupo de voluntarios como grupo de estudio o como grupo referencia. Se puede introducir un **sesgo de autoselección**, de efecto del voluntario o de no respuesta, que se produce cuando el grado de motivación de un participante en un estudio de manera voluntaria varía respecto al de otros individuos. Es decir, cuando se decide utilizar voluntarios en un estudio, ya que estos sujetos son habitualmente diferentes de los no voluntarios. Si la voluntad de participar está relacionada con factores que pueden influir sobre la relación que se estudia, la selección de este tipo de sujetos puede conducir a una estimación sesgada.

Evitar este sesgo es más difícil en los estudios de casos y controles y más fácil si se trata de un ensayo clínico aleatorizado. La selección de casos en los estudios de casos y controles ha de excluir a aquellos individuos que tengan enfermedades relacionadas de forma positiva o negativa con la exposición. Por este motivo, se recomienda incluir pacientes con diferentes patologías como grupo control y comprobar a la vez que las frecuencias de exposición son similares entre ellas.

El **sesgo de pertenencia** se produce entre los individuos en estudio en los que se da la circunstancia de que haya un grupo que comparta alguna característica concreta (por ejemplo, un hábito de vida), relacionado de forma positiva o negativa con la variable en estudio.

También se comete un sesgo de selección cuando los individuos pertenecientes al grupo de estudio se escogen de manera sistemáticamente diferente a los del grupo control. En un estudio de casos y controles, al escoger el grupo de casos en una población cuya exposición es similar a la población de casos, mientras que se escoge un grupo de controles a partir de la población cuya exposición es diferente a la población de controles, de tal manera que casos y controles no provengan de la misma población de referencia.

Se comete un sesgo de selección cuando existe alguna característica que simultáneamente se asocia a una mayor probabilidad de que algunos sujetos sean elegidos para participar en el estudio y también a un determinado resultado en la asociación que se estudia. La consecuencia es que el resultado que se estima es distinto del que se obtendría si se estudiase a la población entera.

Algunos ejemplos:

Sesgo por pérdidas diferenciales: en los estudios observacionales de seguimiento (cohortes) o en los estudios experimentales (ensayos), suele haber un porcentaje de los participantes que se retiran del estudio antes de que este acabe (se niegan a seguir siendo examinados o interrogados; se trasladan a otro domicilio y ya no se les localiza, etc.). Al final del estudio no se sabrá si estos participantes han desarrollado o no el supuesto efecto y, con frecuencia, tampoco se conoce si han sobrevivido o no. El análisis se acaba haciendo solo con los que han sido seguidos. Con mucha frecuencia las pérdidas son *diferenciales*, es decir los participantes que se han perdido son distintos de los que han seguido y es posible que hubiesen respondido de manera diferente a la exposición. Un porcentaje de pérdidas superior al 20-25% puede hacer poco creíbles los resultados de un estudio. Cuando hay muchas pérdidas, muchos investigadores presentan una comparación de las características basales (a la entrada en el estudio) entre

los seguidos y los perdidos, para argumentar que no son diferentes. Otra posibilidad es repetir los análisis partiendo de dos supuestos:

- Qué pasaría si todos los perdidos hubiesen desarrollado el efecto.
- Qué pasaría si ninguno de los perdidos hubiese desarrollado el efecto.

Si bajo ninguno de los supuestos se producen cambios en las estimaciones del riesgo relativo, entonces no parece probable que haya habido un sesgo de selección por pérdidas diferenciales. A este procedimiento se le llama **análisis de sensibilidad**. La introducción de este sesgo por pérdida de seguimiento dependerá de los motivos de las pérdidas más que de su número.

Sesgo de sospecha diagnóstica (sesgo de detección): precisamente el hecho de que un paciente esté expuesto a un factor de riesgo hace que se sospeche antes su diagnóstico. Entonces, con mayor facilidad y antelación se diagnosticará la enfermedad en los expuestos. Esto determina, a su vez, que los expuestos sean más fácilmente etiquetados como enfermos que los no expuestos y que tengan mayor probabilidad de ser seleccionados como casos en un estudio de casos y controles.

Sesgo de Berkson: también llamado falacia o paradoja de Berkson o **sesgo de admisión o de diagnóstico**. Cabe definirlo como el conjunto de factores de selección que determinan diferencias sistemáticas. Se da en estudios de casos y controles en los que se elige a los controles del hospital (pacientes con enfermedades distintas al efecto que se estudia). Sucede cuando un factor de riesgo se asocia a una mayor o menor probabilidad de ser hospitalizado, o cuando la presencia en el hospital de los casos y controles expuestos y no expuestos viene determinada por una variable relacionada con la exposición y de manera diferencial en los casos y en los controles, la *odds ratio* resultante está sesgada. Varias circunstancias provocan este sesgo que afecta a la selección de casos: la gravedad de los síntomas que llevan a algunos pacientes a un hospital concreto, la mayor o menor facilidad al acceso del hospital donde se realiza el estudio o la mayor o menor popularidad de ciertos hospitales para ciertas enfermedades. Este sesgo es difícil de identificar, pero su presencia es posible en cualquier estudio de casos y controles con base hospitalaria. En resumen, debe tenerse cuidado en utilizar controles hospitalarios.

Falacia de Neyman o sesgo de prevalencia o de incidencia: se produce cuando la condición que se está estudiando determina una pérdida prematura por fallecimiento de los sujetos afectados por ella o, al contrario, dicha condición determina una mayor duración de la enfermedad sin muerte, con lo que es posible participar en más estudios de casos y controles según la exposición, por lo que la exposición puede estar sobrerrepresentada en la serie de casos (y exagerar el valor de la OR). También podría ocurrir lo contrario (que los expuestos al factor de riesgo tengan mucha mortalidad precoz) y, al morir los que tienen la enfermedad de forma más grave los que sobrevivan tendrán la enfermedad de forma menos grave. En este caso se infraestima la verdadera *odds ratio*.

Sesgo del trabajador sano (*healthy worker effect*): es más frecuente en el campo de la epidemiología laboral. Al estudiar a trabajadores con alto riesgo de morbilidad y compararlos

con un grupo de la población general, podría suceder que no se detecte ningún problema en la profesión estudiada o que el problema identificado sea menor que el esperado porque los trabajadores son más sanos que la población general. Es similar al sesgo del usuario sano, que se asume en estudios de casos y controles en los que la exposición es a un medicamento o vitamina que tienden a usar con más frecuencia personas exentas de factores de riesgo. Por ejemplo, las usuarias de contraceptivos hormonales tienden a ser más sanas (porque la hipertensión, el tabaco, los trastornos de la coagulación, los antecedentes coronarios y otros factores de riesgo son contraindicaciones para prescribir contraceptivos); por eso, este sesgo ocultará el efecto real de estos contraceptivos y hará más difícil detectar si elevan realmente el riesgo coronario (los contraceptivos aparecerán con menos riesgo que el que realmente tienen debido a este sesgo). Del mismo modo, las personas que toman suplementos vitamínicos por su cuenta tienden a ser más conscientes y responsables de su salud y son usuarios sanos y esto puede hacer que artificialmente estas vitaminas parezcan protectoras, sin que lo sean realmente. Todos estos son ejemplos de sesgo del usuario sano.

Sesgos de clasificación o información

Son debidos a errores durante la recogida de los datos. Los sesgos de información pueden ser diferenciales o no. Son no diferenciales cuando la clasificación errónea es aleatoria (es decir, existe la misma proporción de personas mal clasificadas en los grupos comparados), o diferenciales cuando no existe la misma proporción de personas mal clasificadas en los grupos comparados. El sesgo de información no diferencial suele distorsionar la medida hacia el valor nulo, subestimando el efecto de la exposición; mientras que el sesgo de información diferencial es más grave porque, al ser impredecible, puede llegar a invalidar los resultados del estudio.

En los estudios analíticos, la introducción de un sesgo de información conduce a una mala clasificación de los sujetos respecto al factor en estudio o a la variable respuesta. Las consecuencias son distintas si el error de clasificación respecto al estado de expuesto o no expuesto (en los estudios de casos y controles) o de enfermos y no enfermos (en los estudios de cohortes) es o no independiente de la situación de enfermedad o exposición.

Cuando los errores de clasificación no son independientes se habla de mala clasificación diferencial y, cuando lo son, de mala clasificación no diferencial. Por tanto:

Mala clasificación no diferencial del desenlace: el error afecta por igual a los grupos que se comparan. Tanto los enfermos como los no enfermos se clasifican *igual de mal* en las categorías de expuesto y no expuesto. Esto podría ocurrir cuando el diagnóstico se alcanza por un procedimiento o aparato con poca sensibilidad o poca especificidad (poco válido), o cuando lo realiza una persona con poca experiencia en el diagnóstico de la enfermedad en cuestión. Las equivocaciones ocurrirán por igual en ambos grupos, independientemente de la exposición del participante.

El sesgo no diferencial va siempre en la dirección del nulo en estudios de casos y controles con exposición dicotómica. En otras situaciones (aunque no siempre) lo más frecuente es

también que tienda a aproximar el valor de la OR o del RR al nulo. Es decir, tiende a disminuir el efecto real acercándolo al nulo ($RR = 1$). Es preciso advertir que, cuando se trata de un factor protector, acercar al valor nulo equivale a inducir una elevación del RR o la OR.

Sesgo de migración diagnóstica (fenómeno Will Rogers): un ejemplo clásico de información no diferencial del desenlace es el sesgo de migración diagnóstica, que suele ocurrir en estudios que se desarrollan durante años y en el curso de los cuales coincide un cambio de criterios diagnósticos o de sensibilidad en los aparatos diagnósticos. La enfermedad de que se trata presenta estadios de acuerdo con su gravedad. Suele ocurrir que, al clasificar mejor a los pacientes por la mayor precisión en los aparatos o por los mejores criterios diagnósticos, acaban clasificándose en un estadio superior al que estaban, aunque, por otra parte, tienen una gravedad menor que la del grupo donde estaban al inicio. Ocurre algo aparentemente paradójico: la mortalidad aparecerá como menor en ambos grupos objeto de migración diagnóstica. Se podría explicar con el símil de la estatura. Si las personas de mayor estatura de un grupo pasan a pertenecer al grupo superior, en ese nuevo grupo serán las de menor estatura y en ambos grupos la media de las estaturas disminuirá.

Mala clasificación diferencial de la exposición: el error de clasificación es en una dimensión (caso/no caso) o afecta de forma distinta a las categorías de la otra dimensión (expuesto/no expuesto). Por ejemplo, sería el sesgo cometido si en un estudio de casos y controles se clasificara erróneamente con más facilidad a un caso como expuesto que a uno como control. Son más graves que los no diferenciales, puesto que pueden llegar a invalidar totalmente el estudio.

Los dos ejemplos clásicos de clasificación errónea diferencial de la exposición en estudios de casos y controles son el sesgo anamnésico y el sesgo del entrevistador. Hay tres sesgos que pueden ser tanto diferenciales como no diferenciales: el sesgo de inaceptabilidad, el sesgo de obsequiosidad y el efecto Hawthorne.

Sesgo de recuerdo o de memoria (*recall bias*): suele darse fundamentalmente en estudios de carácter retrospectivo (sobre todo, en los de casos y controles) en los que se estudian antecedentes personales o familiares ocurridos en el pasado, como posible exposición. Las personas afectadas por algunas enfermedades, precisamente porque están enfermas, suelen tener un estímulo más fuerte para hacer el esfuerzo de recordar exposiciones pasadas; en cambio, no es tan fácil que los controles estén tan motivados para recordar exposiciones pasadas. Pero también puede suceder que los casos mientan acerca de una exposición porque sospechan que la exposición es la causa y no quieren reconocer el haber estado expuestos y hacerse así culpables de su enfermedad. Cuando se sospecha este sesgo es más difícil saber en qué sentido desviará las estimaciones de la asociación.

Sesgo del entrevistador o del observador: conscientemente o no, el entrevistador condiciona las respuestas (o los valores) de los individuos tratando de apoyar la hipótesis que se ha formado *a priori*. Se previene mediante el *enmascaramiento (estudios ciegos)*: haciendo que los observadores no conozcan el estado de caso o de control de cada individuo (ciego para el efecto en los estudios de casos y controles) o de

exposición y no exposición (ciego para la exposición en los estudios de cohortes o ensayos clínicos).

Sesgo de atención o efecto Hawthorne: los participantes de un estudio pueden alterar sistemáticamente su comportamiento cuando saben que están siendo observados o vigilados.

Sesgo de inaceptabilidad: puede suceder que los participantes mientan u oculten exposiciones que sospechan que pudieran estar asociadas con su enfermedad (por ejemplo, el consumo de tabaco o alcohol en un paciente con cáncer de pulmón). En estos casos, suele ser más bien diferencial y suele darse en estudios de casos y controles porque los casos infravalorarían su exposición. A veces, esa negación u ocultación se debe a que los participantes quieren agradar al entrevistador y contestar lo que creen que quieren escuchar. En este caso se podría solucionar elaborando un formulario extenso de cuestiones. Se denomina **sesgo de obsequiosidad o de deseabilidad social**.

Sesgo de procedimientos (*feinstein bias*): se produce cuando para el investigador resulta más interesante el grupo que presenta la variable dependiente en vez del grupo control. De esta manera, el grupo caso tendrá una entrevista más profunda que el control.

Sesgo de adaptación (*compliance bias*): consiste en que los participantes asignados a un determinado grupo deciden cambiar de grupo ya que prefieren una intervención frente a otra. Este sesgo se puede solucionar mediante la aleatorización y el doble enmascaramiento en los ensayos clínicos.

Algunos autores incluyen en un apartado distinto **los sesgos de análisis**, que son los que se producen cuando el investigador no contempla la existencia de una tercera variable (puede ser un factor de confusión, ver más adelante) asociada al factor de riesgo (Fr+) y al efecto (E+), que pueden influir sobre la evolución del resultado del efecto de una exposición. Este tipo de sesgo puede ser corregido mediante técnicas estadísticas. En este capítulo, se abordarán en un apartado distinto las variables de confusión y las variables modificadoras del efecto o fenómeno de interacción. En ambos casos habrá que recurrir a su control, entre otras técnicas, con el análisis multivariante.

Otros sesgos

Entre ellos, se destacan los siguientes:

Regresión a la media: los individuos que presentaron en una determinación aislada un valor extremadamente alto o bajo de una variable es probable que, cuando al cabo del tiempo se les vuelva a medir, el segundo resultado se acerque más a la media del grupo. Esto se debe tanto a los mecanismos homeostáticos del propio organismo como a que muchas mediciones extremas y valores raros surgen de errores o circunstancias peculiares que coincidieron en la primera ocasión y que es excepcional que se repitan la segunda vez. Por ejemplo, cuando un grupo de pacientes ha sido seleccionado por tener el colesterol elevado y se someten a una intervención dietética, por el mero fenómeno de regresión a la media (aunque la intervención sea ineficaz), en una segunda medición los sujetos tenderán a presentar valores más bajos, más cercanos a la media poblacional, y, aunque la intervención haya sido ineficaz en realidad, parecerá que ha bajado esos niveles de factores de riesgo inicialmente elevados.

Falacia ecológica: algunas características que están asociadas colectivamente no tienen por qué estarlo a nivel individual. Los países con mayor consumo medio de grasas tienen mayor incidencia de cáncer de mama que los países con menor consumo y esta asociación es fuerte. Pero, dentro de cada país, cuando se compara la incidencia de cáncer de mama entre las mujeres que consumen mucha grasa y las que consumen poca, no existen diferencias.

Sesgo de mala especificación: se refiere a la utilización de un método analítico o estadístico inadecuado en una base de datos. Por ejemplo, se utilizan métodos de análisis para datos independientes cuando los datos estaban, de hecho, emparejados, o se hace un ajuste innecesario de variables que no son variables de confusión (como las variables de colisión).

Sesgo de atrición o sesgo por pérdidas: es el producido por la diferencia sistemática en abandonos, pérdidas o cumplimiento terapéutico entre los grupos de comparación (experimental y control). Se evita con el análisis por **intención de tratar**, que es una técnica para el análisis de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que consiste en incluir en el análisis a todos los participantes aleatorizados según su grupo original de asignación.

A continuación, se describen algunos de los sesgos de selección y de información más frecuentes en epidemiología, así como otros sesgos que se presentan en distintos tipos de estudios epidemiológicos (**Tabla 10-2**).

VARIABLES DE CONFUSIÓN

Concepto

El concepto de confusión es muy importante en epidemiología. Una variable o factor de confusión es aquel que distorsiona la medida de la asociación entre dos variables, encontrando una asociación donde no lo hay, exagerando una asociación real (confusión positiva) o atenuando o invirtiendo una asociación real (confusión negativa). Un factor de confusión debe estar asociado con la respuesta, pero esta asociación no tiene que ser necesariamente causal. De hecho, la mayoría de los factores de confusión no son causa de la respuesta, sino marcadores que están correlacionados con el agente causal. Por ejemplo, la edad y el sexo son ejemplos claros de variables que están asociadas con multitud de enfermedades, pero no son su causa directa y, a su vez están, están relacionadas con muchos factores, por lo que con frecuencia producen fenómenos de confusión.

La finalidad del análisis de los resultados de un estudio es obtener la mejor estimación posible del efecto, la diferencia o la asociación de interés, para lo que se debe tener en cuenta tanto el control de los factores de confusión como la existencia de factores modificadores del efecto. Cuando hay una variable de confusión, existe una distorsión al estimar el efecto (se sobrestima, se subestima o se anula) debido a que una tercera variable está asociada tanto con la exposición como con la enfermedad o desenlace. Esta variable se llama **factor de confusión**.

Por ejemplo, se ha asociado el consumo de alcohol a muchos cánceres, pero resulta que la gente que bebe más alcohol también tiende a fumar más y puede ser el hábito

Tabla 10-2. Tipos de sesgos más frecuentes en epidemiología

Sesgo	Estudios de cohortes Estudios experimentales	Estudios de casos y controles
Sesgo de selección	<ul style="list-style-type: none"> Sesgo del trabajador sano Seguimiento incompleto de los participantes Sesgo por valores faltantes 	<ul style="list-style-type: none"> Falacia de Neyma Sesgo de Berkson Sesgo sospecha diagnóstica Sesgo por valores faltantes
Sesgos de información o clasificación	<ul style="list-style-type: none"> Efecto Hawthorne Sesgo de migración diagnóstica 	<ul style="list-style-type: none"> Efecto Hawthorne Sesgo del entrevistador Sesgo anamnésico Sesgo de inaceptabilidad Sesgo de obsequiosidad
Otros sesgos		
<ul style="list-style-type: none"> Regresión a la media (estudios de cohortes o experimentales) Sesgo de especificación (estudios cohortes, experimentales y de casos y controles) Falacia ecológica (estudios ecológicos o de correlación) Sesgo de atrición (estudios experimentales: ensayos clínicos) 		

tabáquico y no el alcohol lo que realmente está incrementando el riesgo de cáncer. La tercera variable o factor de confusión sería el tabaco.

Desde un punto de vista práctico, la presencia de un fenómeno de confusión puede detectarse comprobando si el análisis bruto (sin tener en cuenta el factor de confusión) y el ajustado (controlando el potencial factor de confusión) conduce a resultados diferentes de forma clínicamente relevante.

Requisitos de una variable de confusión

En un ejemplo hipotético de casos y controles para ver si existe una asociación entre el consumo de alcohol y el infarto agudo de miocardio, se observaron los siguientes datos sobre la OR tanto bruta como por estratos (fumadores y no fumadores) (Tabla 10-3).

Al observar la diferencia entre la *odds ratio* bruta (OR = 1,73) y la estratificada (OR = 0,83) cabe preguntarse: ¿qué ha ocurrido?, ¿cómo se interpretaría esa diferencia entre la estimación bruta y por estrato?, ¿es realmente un factor de riesgo el consumo de alcohol en el infarto agudo de miocardio?, ¿cuál de las dos estimaciones es la correcta?

En este caso se trata de una variable de confusión, ya que cumple las características de una variable de confusión. Se trata simplemente de una mezcla de efectos. El tabaco en este caso distorsiona las medidas de asociación entre el consumo de alcohol y el efecto (el infarto agudo de miocardio). Se suele

considerar que para que una variable actúe como factor de confusión debe cumplir tres condiciones (Fig. 10-2):

- Estar asociada con el efecto de forma independiente del factor de riesgo; es decir, debe ser un factor o indicador de riesgo para la enfermedad, incluso entre los no expuestos al factor estudiado. En el ejemplo anterior, el tabaco es factor de riesgo para el infarto agudo de miocardio, independien-

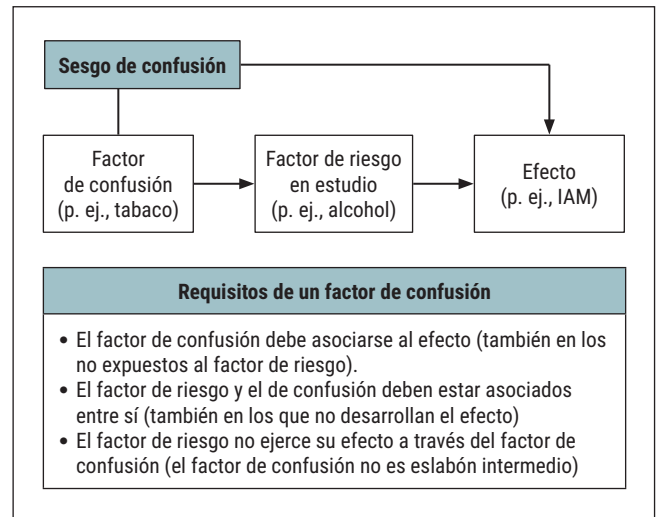


Figura 10-2. Requisitos de una variable de confusión.

Tabla 10-3. Datos brutos y estratificados en un estudio de casos y controles

Análisis bruto	Casos	Controles	Fumadores		No fumadores	
			Casos	Controles	Casos	Controles
Alcohol sí	430	11.000	400	8.000	30	3.000
Alcohol no	204	9.000	120	2.000	84	7.000
OR _{Controles} = 1,73			OR _{Fumadores} = 0,83		OR _{No fumadores} = 0,83	

OR: *odds ratio*.

Tema 10: Errores frecuentes en investigación biomédica: sesgos, confusión e interacción

temente de que un individuo beba o no: también entre los no bebedores el tabaco provoca infarto.

- Estar asociada con el factor de riesgo independientemente del efecto; es decir, incluso entre los que no padecen la enfermedad, el factor de confusión debe estar asociado a la exposición que se está estudiando. El tabaco se asocia al consumo de alcohol con independencia de que la gente presente infarto agudo de miocardio o no. También en los que no tienen cáncer es más frecuente encontrar fumadores entre los que beben más.
- No debe ser un eslabón intermedio en la vía causal entre el factor de riesgo y la enfermedad. Este requisito requiere tener información sobre la fisiopatología del proceso, lo cual no siempre es posible. El investigador debe juzgar si el mecanismo causal que conduce del factor de riesgo al efecto incluye o no como paso intermedio al potencial factor de confusión. Parece lógico pensar que el alcohol no provoca infarto agudo de miocardio a base de conducir a la adicción al tabaco (Fig. 10-2).

Todos los estudios observacionales están potencialmente influidos por este tipo de sesgo. El resultado es una sobreestimación o una subestimación de la asociación real. Estas variables se denominan factores de confusión o confusores.

Se expone un ejemplo basado en un estudio de Zammit et al., en el que se valoró la asociación entre el uso de cannabis (porros, marihuana, hachís) y el desarrollo posterior de esquizofrenia en varones suecos que hacían el servicio militar y que posteriormente fueron seguidos durante 26 años. Se modificó los datos para hacer más sencilla su comprensión. Suponiendo que el resultado recogido en la tabla 10-4, globalmente considerados todos los participantes en el estudio, da que riesgo relativo global es 1. Según estos datos, el hecho de fumar cannabis no presenta ningún riesgo para la esquizofrenia. No es esto lo que los datos científicos indican. Se sabe que el abuso del cannabis es un factor de riesgo para la

esquizofrenia. Debe haber alguna variable que confunda los datos y que esté ocultando dicha asociación.

Sin embargo, cuando se estratifica por edad (jóvenes y mayores de 45 años) el riesgo relativo cambia sustancialmente (RR = 4). Esto indica que la edad era un fuerte factor de confusión, que distorsionaba la asociación y la hacía pasar de 4 a 1. La asociación real es la ajustada por edad (RR = 4), pero la aparente y falsa (inválida) si no se controla la edad es RR = 1.

A la vista de los datos y la diferencia entre los datos brutos en el total de los individuos estudiados (20.000 reclutas/ RR = 1) y estratificados por edad (jóvenes y >45 años), donde el RR = 4 en ambos estratos, se puede concluir que la variable edad es una posible variable de confusión. Para ello, hay que constatar los tres requisitos para ver si realmente se trata de una variable que se comporta como un factor de confusión. Los tres requisitos son:

- El factor de confusión debe asociarse al efecto (E+) (también en los no expuestos al factor de riesgo).
- El factor de riesgo y el factor de confusión deben estar asociados entre sí (también en los que no desarrollan el efecto).
- El factor de riesgo no ejerce su efecto a través del factor de confusión (el factor de confusión no es un eslabón intermedio).

A continuación, se calcula si efectivamente la variable edad funciona como una variable de confusión. Para ello se calcula si, en el ejemplo, se cumplen los tres requisitos (Fig. 10-3).

Primer paso: la variable de confusión (edad) debe asociarse al efecto (esquizofrenia), también en los no expuestos al factor de riesgo (Tabla 10-5)

En el total de los individuos estudiados, la posible variable de confusión (edad) se asocia al efecto (esquizofrenia) que se está midiendo. Como puede observarse, la edad (FC+) se asocia al efecto, ya que el $RR = (1.075/10.000)/(208/10.000) = 5,16$; es decir (RR = 5,16). Es decir, la edad >45 años multiplica por

Tabla 10-4. Asociación entre el consumo de cannabis y esquizofrenia, estratificada por edad

	Casos	Total		RR
Cannabis	244	3.850	$\frac{244/3.850}{1039/16.150}$	1
No cannabis	1.039	16.150		
Total	1.283	20.000		
Jóvenes				
Cannabis	144	3.600	$\frac{144/3.600}{64/6.400}$	4
No cannabis	64	6.400		
Total	208	10.000		
>45 años				
Cannabis	100	250	$\frac{100/250}{975/9.750}$	4
No cannabis	975	9.750		
Total	1.075	10.000		

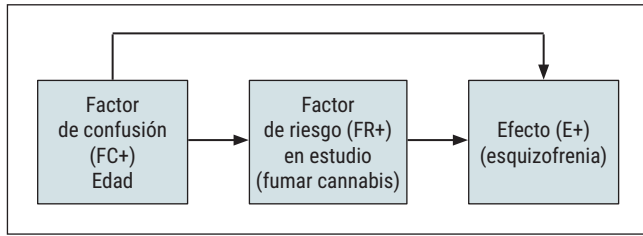


Figura 10-3. Requisitos de comprobación de una variable de confusión.

más de 5 veces el riesgo de esquizofrenia. Por tanto, el factor de confusión está asociado al desenlace. Esto es en el total de los individuos del estudio (Tabla 10-5), pero también (para que cumpla este primer criterio) la edad (el factor de confusión) se asocia con el efecto en los no expuestos.

En el grupo de los no consumidores de cannabis, también se relaciona con el efecto (esquizofrenia), con independencia del consumo. El riesgo relativo para la edad en no consumidores de cannabis sería = $(975/9.750)/(64/6.400) = 10$. Es decir, la edad elevada multiplica por 10 el riesgo de esquizofrenia en no expuestos a cannabis. Por lo tanto, el factor de confusión (edad) está asociado al desenlace, también en los no expuestos (Tabla 10-6).

Para entenderlo mejor, en la tabla 10-7 se recoge la incidencia de esquizofrenia por cada 1.000 sujetos, en función de la exposición y el posible factor de confusión (edad).

Tabla 10-5. Variable de confusión (edad) asociada al efecto (esquizofrenia) en los no expuestos al factor de riesgo

Total	Casos	Total
Jóvenes	208	10.000
>45 años	1.075	10.000

RR = 5,16.

Tabla 10-6. Edad asociada con el efecto en los no expuestos

Sólo en NO consumidores de cannabis	Casos	Total
Jóvenes	64	6.400
>45 años	975	9.750

RR = 10.

Tabla 10-7. Incidencia de esquizofrenia

Por cada 1.000 sujetos	Jóvenes	>45 años
	x 10 ↓	
No consumen cannabis	10	100
Consumen cannabis	40	400
	x 10 ↑	

Segundo paso: la edad está asociada con la exposición (consumo de cannabis en el ejemplo), independientemente del desenlace

En la tabla 10-8 se observa que la edad (posible factor de confusión) está asociada con la exposición, en el consumo de cannabis, independientemente del desenlace, que en este caso sería la esquizofrenia.

En la tabla anterior se aprecia que hay una asociación (en este caso inversa) entre el factor de confusión (edad) y la exposición al cannabis. Se exponen mucho más los jóvenes (el 36 %) que los mayores (solo el 2,5 %). Por lo tanto, el factor de confusión se asocia a la exposición en el total de los participantes del estudio. Ahora hay que comprobar si esta asociación está presente también en los que nunca enfermaron (los que no desarrollaron esquizofrenia, esto es lo que significa «independientemente del desenlace») (Tabla 10-9).

Se aprecia que la asociación inversa entre el factor de confusión (edad) y la exposición a cannabis también está presente en los no enfermos. También entre ellos se exponen mucho más los jóvenes (el 35 %) que los mayores (solo el 1,7 %). Por lo tanto, el factor de confusión se asocia a la exposición, independientemente del desenlace o efecto.

Tabla 10-8. Asociación de edad y exposición en el consumo de cannabis

Total	Factor de confusión	Exposición
	Jóvenes: 10.000	• Cannabis: 3.600 • No cannabis: 6.400
	>45 años: 10.000	• Cannabis: 250 • No cannabis: 9.750

$p(\text{cannabis} | \text{jóvenes}) = 3.600/10.000 = 0,36$; $p(\text{cannabis} | >45 \text{ años}) = 250/10.000 = 0,025$.

Tabla 10-9. Asociación de edad y exposición en el consumo de cannabis en no enfermos

En los que NO presentaron el desenlace (no desarrollaron esquizofrenia)	Factor de confusión	Exposición
	Jóvenes: $10.000 - (144 + 64) = 9.794$	• Cannabis: $3.600 - 144 = 3.456$ • No cannabis: $6.400 - 64 = 6.336$
	>45 años: $10.000 - (100 + 975) = 8.925$	• Cannabis: 150 • No cannabis: 8.775

$p(\text{cannabis} | \text{jóvenes y no esquizofrenia}) = 3.456/9.792 = 0,35$; $p(\text{cannabis} | >45 \text{ años y no esquizofrenia}) = 150/8.925 = 0,017$.

Tercer paso: el factor de riesgo (uso del cannabis) no ejerce su efecto a través de la variable confusora (edad)

Consumir cannabis no va a cambiar, evidentemente, la edad del consumidor. Es decir, la variable confusora no es un eslabón intermedio. Por tanto, como se cumplen los tres requisitos, la edad se puede considerar un variable de confusión.

Por tanto, en este ejemplo, cabe considerar a la edad una variable de confusión y la lectura de su asociación no es con su estimación bruta ($RR_c = 1$) donde no se aprecia asociación entre el fumar cannabis y la presencia de esquizofrenia, sino el riesgo relativo estratificado (en jóvenes < 35 años y mayores), donde se aprecia un riesgo relativo ajustado, tanto en joven como en mayores de 45 años, de 4 ($RR_{jóvenes} = 4$ y $RR_{>45 años} = 4$).

Identificación de la variable de confusión

Antes de explicar el ajuste necesario en caso de confusión, conviene recordar el significado de «puerta trasera», para referirse al camino abierto en redes causales con la posibilidad de encontrar vías alternativas a la relación observada en el estudio. Cuando se ajusta por una variable de confusión, se «cierra» esta puerta trasera, con lo cual se evita la distorsión de la asociación (o en su caso, la ausencia de asociación) entre la exposición y el desenlace (Fig. 10-4).

Por otro lado, no es apropiado ajustar por una variable que es un paso intermedio en la cadena causal entre el factor de estudio (exposición) y la variable de respuesta o desenlace (Fig. 10-5). Si se hiciera dicho ajuste, se obtendría una infraestimación de la verdadera asociación, ya que se elimi-

naría en la estimación del efecto la parte mediada a través de dicha variable intermedia. Una de las condiciones que debe reunir una variable para ser considerada un potencial factor de confusión es la de **no** ser un paso intermedio en la cadena causal. Con frecuencia, es difícil distinguir si una variable lo es, por lo que se requiere un conocimiento profundo de los mecanismos biológicos por los que una exposición puede causar una enfermedad.

Hay un ajuste innecesario cuando se hace por variables del eslabón causal. Por ejemplo, parte de la controversia sobre el efecto de la obesidad en las enfermedades coronarias ha sido debida a la atenuación de las medidas de asociación entre las variables en estudios que han ajustado por factores de riesgo (como los lípidos en sangre, la diabetes y la hipertensión), que empeoran o son producidos por la obesidad. En este caso no se debe ajustar por esas variables, que son eslabón intermedio. Solo cabría hacerlo, cuando se pretende plantear el efecto de la obesidad por otros mecanismos diferentes de los mediados por estos factores.

Como ya se ha dicho, desde un punto de vista práctico, la presencia de un fenómeno de confusión puede detectarse comprobando si el análisis bruto (sin tener en cuenta el factor de confusión) y el ajustado (controlando el potencial factor de confusión) conducen a resultados que difieren de forma clínicamente relevante. Estas diferencias se pueden valorar siguiendo varios criterios, aunque existe cierto consenso en darle más importancia al efecto que tiene el ajuste sobre la magnitud de los cambios de las medidas de asociación que a la significación estadística de las diferencias. Así, un factor puede considerarse como confusor relevante en la práctica si, además de cumplir las tres características de una

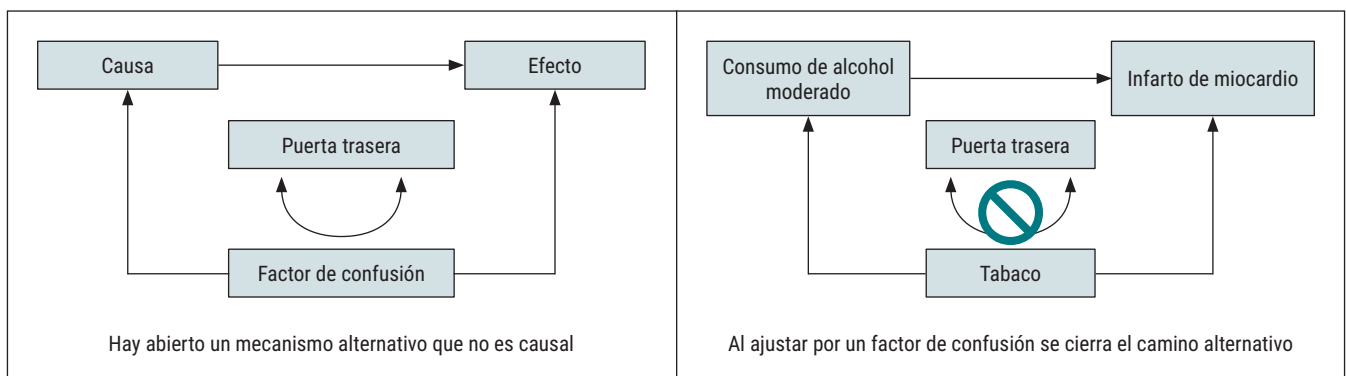


Figura 10-4. Concepto de puerta trasera.

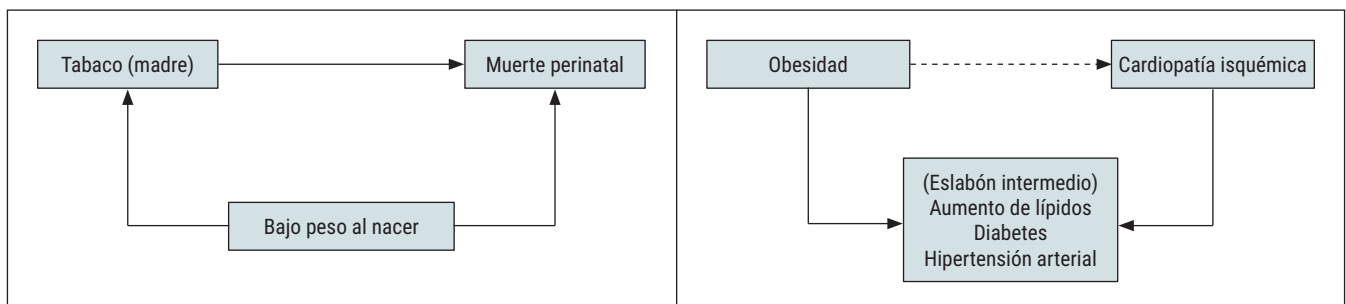


Figura 10-5. Ejemplos de eslabones intermedios.

variable de confusión, su ajuste es responsable de un cambio de al menos un 10 % en la magnitud de la diferencia entre la estimación ajustada y la bruta.

Es importante no tener una visión automática de esta regla (en sí algo arbitraria) en el cambio de magnitud, pues llevaría equivocadamente a interpretar las diferencias en esa magnitud siempre como una confusión (cuando no cumple los tres criterios para considerarla una variable de confusión); en ese caso, el valor real sería la estimación cruda.

Magnitud del efecto de confusión

$$\text{Magnitud} = \left| \frac{\text{Valor bruto} - \text{Valor ajustado}}{\text{Valor ajustado}} \right|$$

Presentación de medidas de asociación en presencia de confusión

Puede ser que exista, además de confusión, una modificación del efecto. En este caso se asume que la estimación ajustada tiene el mismo efecto en cada uno de los estratos o categorías de la variable de confusión. Cuando existe una modificación del efecto y los resultados son diferentes en cada estrato, hacer una única estimación no es adecuado.

Teniendo en cuenta que una estimación adecuadamente ajustada es más válida que otra bruta, se debe presentar siempre la estimación ajustada. Cuando las estimaciones en cada estrato difieren es preciso combinarlas en una estimación global (ajustada), y a tal efecto se procede a calcular la media ponderada de la estimación de cada estrato para llegar a una cifra única que represente la medida de asociación global.

Por ejemplo, para hallar la *odds ratio* ajustada global a partir de varias *odds ratios* que provienen de un número k de estrato de una variable de confusión en un estudio de casos y controles, el procedimiento sería el siguiente:

$$ORMH = \frac{\sum_{i=1}^k a_i d_i / n_i}{\sum_{i=1}^k b_i c_i / n_i}$$

Problemas en el ajuste de las variables de confusión

Sobreajuste

Aunque para que una variable actúe como factor de confusión debe estar asociada con el factor de estudio, si ambas variables están muy relacionadas, puede ser difícil distinguir sus efectos de forma precisa. El ajuste por variables que no son verdaderos factores de confusión no sesga la estimación, pero la hace más imprecisa (fenómeno que se conoce como sobreajuste). En el modelo multivariante solo deben incluirse aquellas variables que se conocen como confusoras o modificadoras del efecto. El uso de algoritmos automáticos en los programas estadísticos puede hacer que no se incluyan variables importantes (edad y sexo, por ejemplo).

El ajuste innecesario por estas variables se llama sobreajuste y en ocasiones produce lo contrario de lo que se busca al ajustar, es decir, distorsiona las medidas de asociación, las exagera, atenúa o elimina una asociación real. En la práctica hay que incluir en el modelo solo aquellas variables que se conocen o sospecha firmemente que pueden llevar a confusión o modificar el efecto:

Variables eslabones intermedios: no se debe ajustar por variables que en realidad están en el camino causal (eslabones intermedios) entre la exposición y el desenlace, a no ser que se quiera explorar si existen otras variables con mecanismos diferentes de las medidas a través de estos factores de riesgo (Fig. 10-6).

Variables marcadoras de la exposición: algunas variables son marcadores de la exposición (pueden ser producidas por la exposición) y solo están asociadas al desenlace a través de la asociación existente entre la exposición y dicho desenlace (Fig. 10-7). Estos marcadores no estarían, por tanto, asociados con el desenlace independientemente de la exposición (esta asociación estaría ausente en sujetos no expuestos) y no cumplirían con una de las características de las variables de confusión. El control de estas variables también daría lugar a un sobreajuste.

Por ejemplo, es posible encontrar una asociación positiva entre el consumo de cerveza y el cáncer de colon, así como una asociación estadística entre el consumo de pizza y de cer-

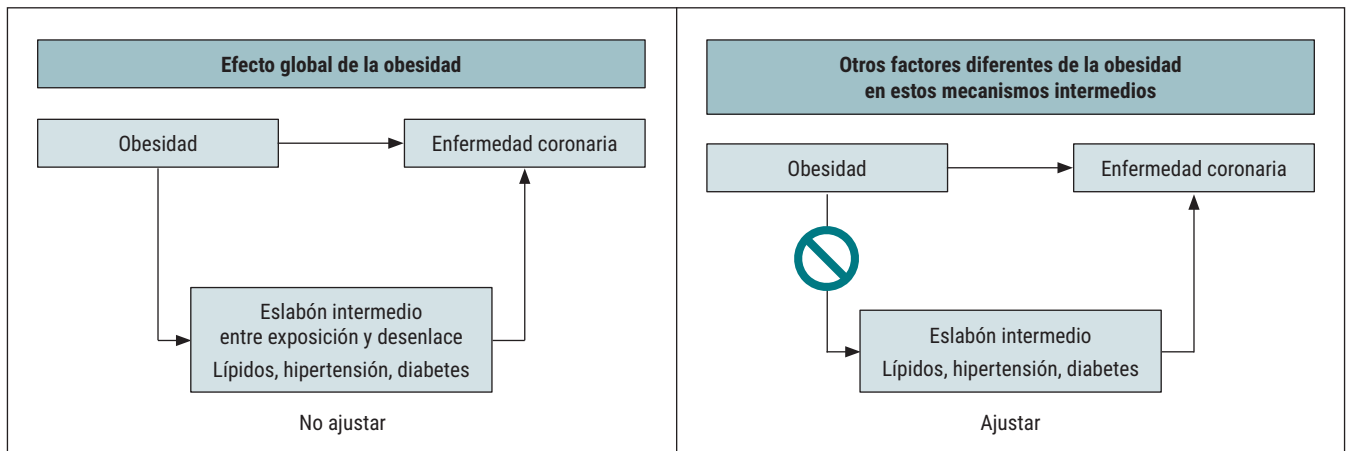


Figura 10-6. Ajuste innecesario por variables del eslabón causal entre exposición y desenlace (De Irala et al., 2017).

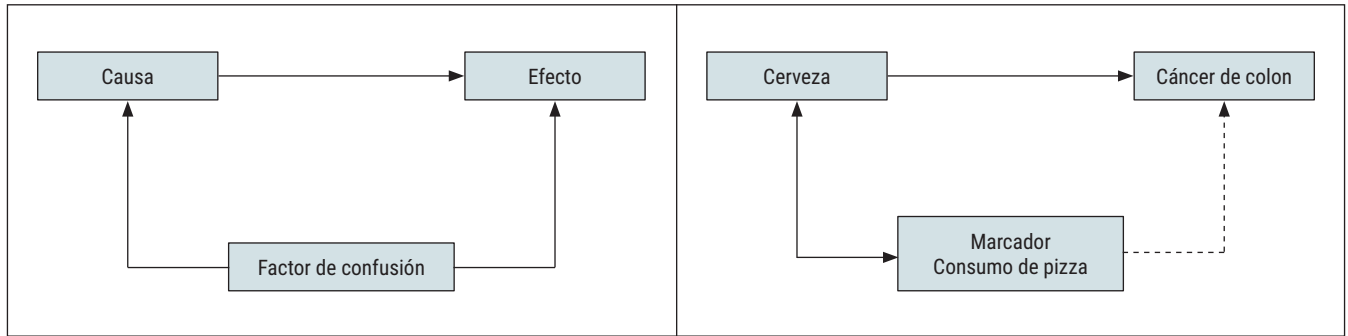


Figura 10-7. Marcador de exposición. Ajuste innecesario. La flecha bidireccional indica una asociación no necesariamente causal.

veza (ambas se consumen simultáneamente con frecuencia) y también una asociación estadística entre el consumo de pizza y cáncer de colon. Sin embargo, la variable «consumo de cerveza» no estará asociada al cáncer de colon en personas que no consumen cerveza y, por tanto, no habría que ajustar por ella (no se cumple ese requisito para ser una variable de confusión). El control de estas variables también daría lugar a un sobreajuste.

Factor de colisión: al representar en los gráficos acíclicos dirigidos las variables, algunos se caracterizan por que los dos caminos confluyen en la misma variable (las dos cabezas de flecha llegan a ella). A esa variable en la que confluyen las dos cabezas de flecha se la conoce como «factor de colisión» (Fig. 10-8).

La relevancia de los factores de colisión radica en el hecho de que se asemejan a los factores de confusión por su asociación con la exposición y el desenlace, aunque no deben considerarse como tales porque no distorsionan la medida de asociación. Un factor de colisión bloquea el camino que pasa por él; sin embargo, si se ajustara por un factor de colisión, paradójicamente se provocaría la apertura de una puerta trasera y se introduciría un sesgo de confusión.

La presencia de un factor de confusión hace que exista una puerta trasera. Si se ajusta por ese factor de confusión, se cierra la puerta trasera. En un factor de colisión está cerrada esa puerta trasera, pero si se ajusta por ese factor de colisión se abre paradójicamente la puerta trasera.

Otros problemas de ajuste por factores de confusión

La mayoría de los estudios clínicos y epidemiológicos presentan la estimación del efecto ajustada por las variables que se consideran posibles factores de confusión. Sin embargo, el hecho de haber ajustado no garantiza que se haya eliminado totalmente cualquier efecto de confusión. Cuando las variables de confusión se miden de forma imprecisa o poco válida, sus relaciones con el resto de las variables puede que no se estimen correctamente, de forma que, al ajustar por ellas los modelos, no se controlará el fenómeno de confusión por completo y puede quedar un efecto de confusión residual.

La posible existencia de confusión residual en estudios observacionales, que nunca se puede descartar del todo, ha hecho que en diversos ámbitos se tienda (posiblemente de modo equivocado) a menospreciar la evidencia observacional y a confiar de forma exclusiva en estudios aleatorizados. Esta restricción, no exenta de exageración, desearía imprudentemente un acervo importante de conocimiento científico y podría conducir aún a mayores sesgos (por una selección inapropiada de las publicaciones). En cambio, un conocimiento más profundo de los métodos epidemiológicos existentes para valorar y corregir la posible confusión residual es la mejor opción en este contexto, pues proporcionará alternativas más razonables, tanto en estudios observacionales como experimentales.

Existen algunos problemas relacionados con la información de las variables de confusión o con el uso de técnicas estadísti-

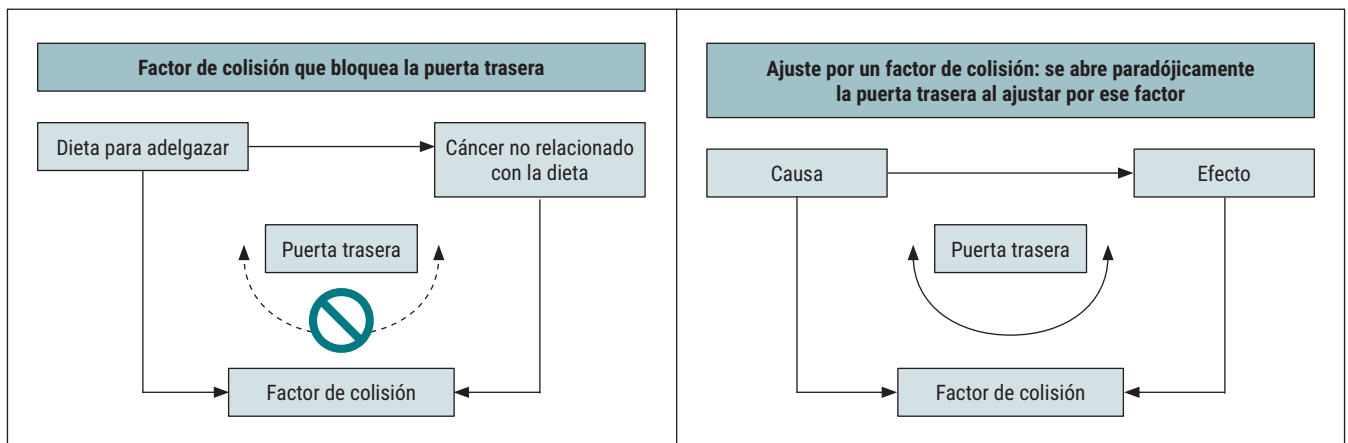


Figura 10-8. Factor de colisión [De Irala et al., 2017].

cas inadecuadas que pueden conducir a imperfecciones en el ajuste. Esto ocurre cuando se hace una agrupación inadecuada de los datos al crear categorías demasiado amplias: el ajuste de las variables de confusión conocidas no controlará entonces todo el fenómeno de confusión y podría quedar cierto grado de confusión residual sin controlar. También puede suceder esto cuando se utilizan medidas indirectas poco válidas de la variable de confusión: al ajustar por ellas, tampoco se controlará todo el efecto de dicho fenómeno y podría quedar también cierta confusión residual.

Por ejemplo: se quiere estudiar la relación entre un patrón de dieta poco saludable y el cáncer de mama y se desea ajustar la estimación del efecto por el consumo de anticonceptivos hormonales. Si se utilizan como medida de esta variable los datos de consumo de anticonceptivos autorreferidos por las participantes, posibles defectos de memoria o de sinceridad repercutirían en una representación inadecuada de la verdadera exposición (duración, dosis, etc.). Al ser imperfecta esta información sobre el factor de confusión, el ajuste de los datos por anticonceptivos será solo parcial. Podría quedar confusión residual, a pesar de ajustar por el uso de anticonceptivos orales, si las mujeres que los usan siguiesen una dieta diferente de quienes no los usan, ya que es sabido que los anticonceptivos orales son causa de cáncer de mama.

Por tanto, independientemente de la correcta selección de las variables que se tratan como variables de confusión, es importante también medirlas adecuadamente, porque su ajuste estadístico nunca eliminará los cambios atribuibles a errores de medición o de información, y en caso de existir esos errores, podría haber medidas de asociación distorsionadas a pesar del ajuste estadístico, fenómeno que se denomina **confusión residual**.

Un enfoque importante para evaluar la evidencia de causalidad frente a una confusión no medida es el **análisis de sensibilidad** (o **análisis de sesgo**). El análisis de sensibilidad trata de valorar la magnitud de la posible confusión no medida o residual para explicar la asociación encontrada, es decir, con qué fuerza el factor de confusión no medido tendría que estar asociado con la exposición y con el desenlace para que la asociación entre la exposición (por ejemplo, tratamiento) y el resultado (desenlace) no fuera causal, sino meramente explicable por un factor de confusión no bien controlado o medido.

Estas técnicas a veces son criticadas por ser demasiado subjetivas. Es decir, los investigadores pueden elegir los parámetros que deseen para hacer que el resultado parezca robusto, a pesar de la confusión, y deben hacer suposiciones, como por ejemplo, que el factor de confusión no medido sea binario, o que exista interacción entre los efectos del factor de confusión no medido y del tratamiento sobre los resultados.

Un enfoque alternativo a los clásicos análisis de sensibilidad para valorar la confusión no medida o residual, que hace solo suposiciones mínimas, es el valor-E. El **valor-E** contesta a la pregunta: ¿cómo de fuerte tendría que ser la confusión no medida (residual) para negar los resultados observados? Si la fuerza de la asociación no medida fuese más débil que lo indicado por el valor-E, entonces el resultado del estudio principal no se anularía (por ejemplo, el riesgo relativo seguiría siendo diferente de 1).

El cálculo del valor-E tiene varias ventajas añadidas. En contraste con los métodos estándar de análisis de sensibilidad, no requiere suposiciones de los investigadores y es intuitivo, pues cuanto mayor sea el valor-E, más fuerte será el valor no medido de confusión residual que haya que suponer que podría existir para poder anular la asociación observada.

Por ejemplo, si un estudio encuentra un $RR = 2$ (IC 95 %: 1,80-2,22) y su valor-E es de 3,41, eso significará que solo un factor de confusión que no se haya medido y que sea tan fuerte como para multiplicar por 3,41 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad podría anular el RR encontrado. Esto hace pensar que el estudio es sólido y robusto, porque es difícil que haya un misterioso factor que nadie conoce y que tenga tanto efecto como para más que triplicar el riesgo. El valor-E de 3,41 no solo implicaría que ese factor desconocido multiplica por 3,41 veces el riesgo de la enfermedad, sino que también se asociaría con una probabilidad 3,41 veces más alta de estar expuesto al factor de riesgo. En el ejemplo visto de la dieta, los anticonceptivos y el cáncer de mama, debería tratarse de una exposición a anticonceptivos tal que multiplicase por 3,41 veces el riesgo de cáncer de mama (a pesar de haber ajustado por la exposición autorreferida) y que además esa exposición no medida a anticonceptivos multiplicase por 3,41 veces el riesgo de exponerse a una dieta poco saludable. Unas asociaciones tan fuertes parecen poco verosímiles, por lo que el resultado invitaría a la tranquilidad. El valor-E de 3,41 que se ha puesto aquí como ejemplo se podría comparar con los riesgos relativos para otros factores de riesgo que sí hayan sido medidos en el estudio (edad de la menarquia, de la menopausia, edad del primer parto, etc.), si estos factores tuviesen todos riesgos relativos inferiores a 3,41, sería todavía menos probable que lo no medido fuese tan fuerte como para asignarle un $RR = 3,41$.

Por último, otra ventaja del valor-E es que es fácil de calcular para varias medidas del efecto: riesgo relativo, *hazard ratio* (razón de tasas) y diferencia de riesgos. Hay una calculadora disponible en línea: <https://www.evaluate-calculator.com/>.

Control de la confusión

Las estrategias seguidas para el control de la confusión pueden ser tanto en la fase de diseño como de análisis.

Fase de diseño

En la fase de diseño se cuenta con estas técnicas:

Aleatorización: la asignación al azar de los sujetos de un estudio, en los grupos que se pretende comparar, permite que las variables se distribuyan de forma similar en los grupos de estudio y los hace comparables en todo excepto en la variable de exposición. Siguiendo el concepto de modelo «contra-fáctico» ya mencionado, la aleatorización ayuda a obtener dos grupos de comparación que se asemejarían a los grupos del modelo contrafáctico porque se pretende que la única diferencia esté en la posible variable de confusión. En los ensayos clínicos, siempre que sean de gran tamaño, la asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de estudio es lo que tiende a conseguir grupos similares para todas las variables pronósticas del resultado, ya que interviene el azar. Cuando son grupos

pequeños, las variables se distribuyen desigualmente y pueden actuar como factor de confusión. Hay que comprobar la comparabilidad de los grupos y, en caso de que existan potenciales factores de confusión, ajustar el análisis por ellos.

Restricción: limita la participación a sujetos que son similares respecto a la variable de confusión. Por ejemplo, si el sexo es un potencial factor de confusión, se puede decidir incluir solo mujeres. En ocasiones la restricción reduce la influencia, pero no la elimina totalmente: aunque en un estudio se restrinja la inclusión de sujetos de edades entre 40-60 años, si existe un gradiente de riesgo asociado a la edad (el riesgo de los sujetos de 60 es diferente del de los de 40) y esta variable se distribuye de forma equilibrada en los grupos de estudio, no se ha eliminado completamente el efecto de la edad y podría quedar cierto fenómeno de confusión residual. El uso de criterios de selección restrictivos reduce el número de sujetos candidatos y puede afectar al tamaño de la muestra. Hay que tener en cuenta la capacidad de generalización de los resultados obtenidos con este método de control de los factores de confusión.

Emparejamiento: esta técnica iguala la selección en los grupos que se comparan respecto a los factores de confusión. Por ejemplo, si en un estudio de casos y controles sobre el ejercicio físico y el riesgo de infarto agudo de miocardio, el consumo de tabaco es un potencial factor de confusión, se emparejará cada caso con un control, o más de uno, que tenga el mismo hábito tabáquico. Puede ser difícil encontrar controles adecuados, sobre todo si se desea emparejar por muchas variables. El desarrollo de las técnicas de análisis de tipo multivariante, que permiten controlar los factores de confusión sin necesidad de recurrir al emparejamiento, ha disminuido el atractivo de este método.

Fase de análisis

En la fase de análisis se cuenta con estas técnicas:

Estandarización: permite comparar grupos de estudios cuando la distribución del confusor es la misma. Existen métodos para ajustar por factores de confusión (algunos clásicos, como las tasas de mortalidad ajustadas o estandarizadas por edad), que se utilizan para comparar la mortalidad entre poblaciones ajustando por diferencias en la distribución de edades. Otros métodos son el algoritmo de cálculo generalizado (*G-estimatio*) o la ponderación inversa al tratamiento y los modelos estructurales marginales (*marginal structural models*).

Estratificación: estima la medida del efecto en subgrupos que son similares respecto a los factores de confusión. Esta técnica permite evaluar la asociación entre el factor de estudio y la variable de respuesta dentro de categorías homogéneas (estratos) de una tercera variable. Por ejemplo, si se evalúa la asociación entre el ejercicio físico y el infarto agudo de miocardio en hombres y mujeres, su estimación no estará interferida por la variable sexo. Para obtener una estimación global ponderada que tenga en cuenta la información de todos los individuos incluidos en el estudio, cuando se trata de tablas 2×2 , el procedimiento más utilizado para esta ponderación es el de Mantel y Haenszel. La magnitud de un efecto de confusión se evalúa observando el grado de discrepancia entre las estimaciones brutas y las ajustadas, y valorando su relevancia

clínica, no su significación estadística. Es una técnica relativamente sencilla, pero su principal limitación es la dificultad para estratificar por múltiples variables (por ejemplo, de 2, 3 y 5 categorías, existirán 30 posibles estratos y, aunque el estudio sea numeroso, es muy posible que alguno de los estratos no tenga número suficiente para estimar un efecto con una precisión aceptable).

Análisis multivariante: supera esta limitación del análisis estratificado y permite estimar de forma eficiente el efecto de un factor de estudio sobre una enfermedad, ajustando por varios potenciales factores de confusión simultáneamente. Estima el efecto de la exposición y mantiene constantes los valores del factor confusor. Su uso implica la construcción de un modelo matemático en el que deben identificarse la variable dependiente (variable de respuesta), la variable independiente principal (factor de estudio), la variable independiente (factores de confusión que controlar) y en el que se determinan los valores de los coeficientes de regresión de cada una de las variables independientes. El coeficiente del factor de estudio corresponde a la estimación de su efecto sobre la variable respuesta, ajustado por el resto de las variables independientes incluidas en el modelo.

En resumen:

- Siempre es conveniente ajustar por variables de confusión, evitando hacerlo por eslabones intermedios (para esto es necesario conocer bien la historia natural de la enfermedad y los mecanismos biológicos que intervienen).
- No se debe ajustar por factores de colisión y, por tanto, es conveniente conocer bien el estado de la ciencia sobre las posibles relaciones causales que expliciten las posibles relaciones causales entre variables.
- No es oportuno creerse ingenuamente las tablas tetracóricas (2×2).
- Siempre que sea posible, hacer un análisis multivariante.

MODIFICACIÓN DEL EFECTO O INTERACCIÓN

Concepto

Las variables modificadoras de efecto o de interacción son las que modifican el efecto de una exposición sobre la variable independiente de tal forma que la incidencia de dicha enfermedad en presencia de ambas variables (factor de exposición y variable modificadora) difiere de la incidencia que cabría esperar por sus efectos individuales. Se habla de interacción positiva cuando el efecto es mayor de lo esperado (**interacción positiva o sinergismo**). Cuando el efecto es menor de lo esperado se habla de **interacción negativa o antagonismo**. La **interacción o modificación del efecto no es ningún error ni sesgo**. Por tanto, **no se debe «controlar»: es una realidad que se debe describir**.

Se habla de interacción biológica entre dos o más factores causales cuando existe una interdependencia entre mecanismos de acción para causar, prevenir o controlar una enfermedad, de manera que la incidencia de enfermedad atribuible a este conjunto de factores causales es diferente de la esperable de sus efectos individuales (Gordis).

En la **figura 10-9** se recogen unos datos ficticios sobre la incidencia basal de enfermedad en la población que no está expuesta ni al factor A ni al factor B y a los que les corresponde

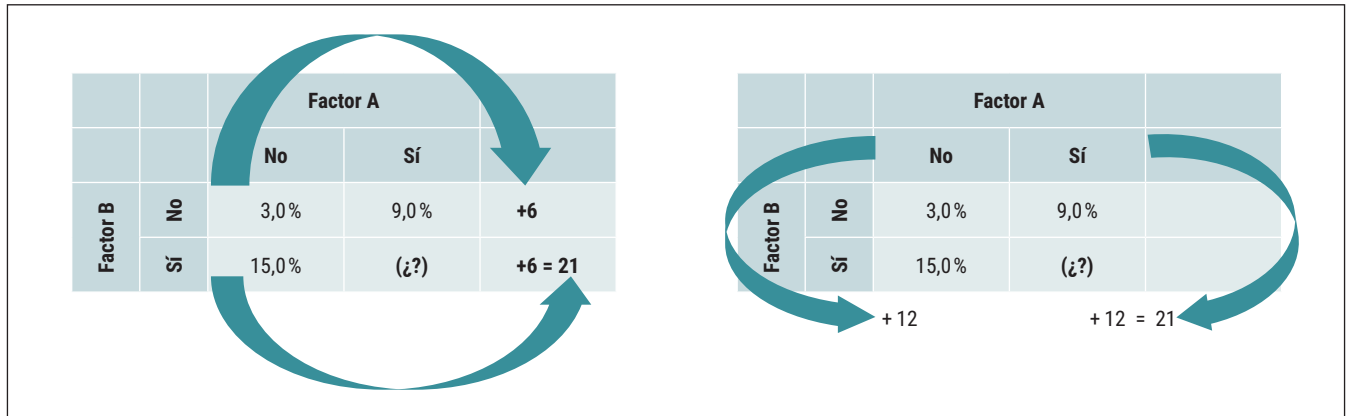


Figura 10-9. Modificación del efecto aditivo. Efecto aditivo de A y B. Adaptada de: Gordis L. Epidemiología. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2019.

la incidencia acumulada del 3%. La incidencia en las personas expuestas al factor A, pero no al B es de 9% y la incidencia de enfermedad de los expuestos al factor B pero no al A es de 15.

¿Qué incidencia cabría esperar si actúan los dos factores a la vez? Pues bien, en el modelo aditivo, la incidencia aumenta en 6 unidades (del 3% al 9%) al pasar de no tener el factor A a tenerlo. En el caso de tener los dos factores (factor A y B), si se tiene el factor B (15,0%) debería aumentar también en 6 unidades en presencia del factor A. Si estando presentes el factor A y el factor B (en la Fig. 10-8, representada por una ?), la incidencia no está cercana al 21% (15 + 6), se dice que hay una interacción aditiva en la escala.

Si se asume que en presencia de dos exposiciones los efectos de cada factor se multiplican, entonces se trata de un modelo «multiplicativo» (Fig. 10-10).

Si la exposición al factor A multiplica por 3 la incidencia basal de los sujetos sin dicha exposición, cabe esperar que los sujetos que presentan una incidencia del 15% atribuible a la exposición al factor B vea multiplicarse por 3 dicha incidencia ante una exposición a ambos factores y su estimación sería 45%. Si el valor hallado es diferente del 45% (por ejemplo, 90%), se trataría de una interacción multiplicativa.

A partir de una misma base de datos se puede llegar a concluir que hay modificación de efecto o que no la hay, según la

escala escogida para valorar el fenómeno. Si hubiera una modificación del efecto, hay que especificar si se trata de una desviación de la «aditividad» (valorando efectos absolutos como diferencia de riesgo) o multiplicatividad (valorando efectos relativos como *odds ratio* o riesgos relativos).

Desde el punto de vista del análisis estadístico, las desviaciones del efecto aditivo o multiplicativo se pueden valorar utilizando modelos que se basan en escalas multiplicativas, como la regresión logística, que estima *odds ratios*, o la regresión de Cox, que estima razones de tasas (*hazard ratios*). La desviación o no de la multiplicatividad de los efectos relativos de dos variables se valora introduciendo en el modelo una variable que represente el producto entre ellas. La significación estadística de dicho término y, sobre todo, la magnitud de la modificación identificada determinará que se hable o no de desviación de la multiplicatividad del efecto correspondiente de estas variables.

Cuando los efectos observados en los diferentes estratos sean similares, tiene sentido obtener una única estimación ajustada. Sin embargo, cuando no lo son y se puede considerar que hay una modificación del efecto, no es adecuado calcular un único efecto global, sino que es importante describir que el efecto es diferente según las diversas categorías de otra variable. A veces son fenómenos biológicos que hay que explicar.

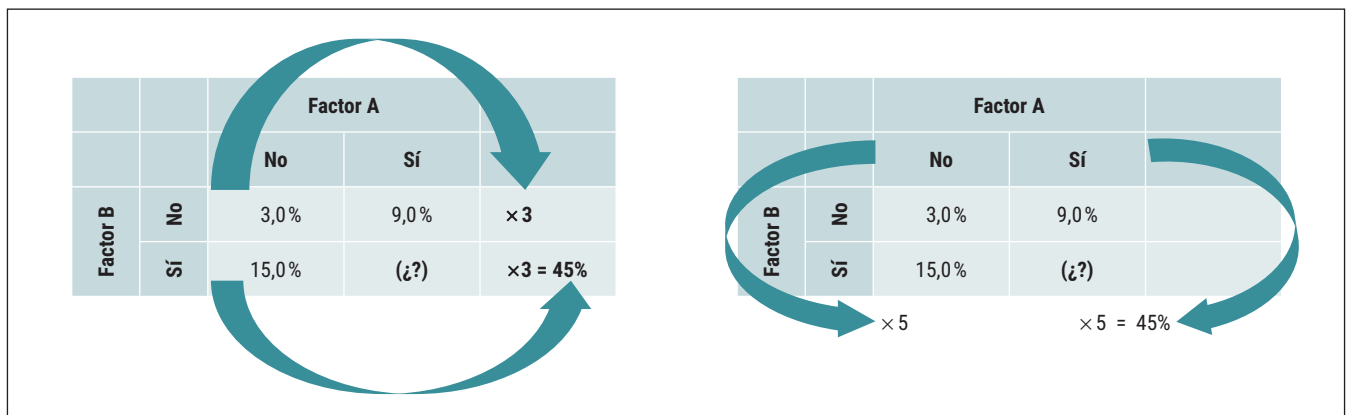


Figura 10-10. Modificación del efecto multiplicativo. Efecto multiplicativo de A y B. Adaptada de: Gordis L. Epidemiología. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2019.

Identificación de la variable modificadora del efecto

Se dice que existe interacción (o modificación del efecto) entre dos variables cuando al estratificar los datos globales según las distintas exposiciones, la *odds ratio* o el riesgo relativo para el suceso son muy distintos en los dos estratos. Ante la pregunta de la existencia de modificación del efecto en un análisis de datos, se siguen los siguientes pasos:

- Valorar la existencia de causalidad entre la exposición y el desenlace.
- Excluir la existencia de confusión.
- Realizar un análisis, separado por estratos, para estimar el efecto de la exposición dentro de cada subgrupo (estrato) de la variable que se piense que pueda ser modificadora del efecto.

Este tipo de análisis se llama **análisis en subgrupos**.

Para explicar la presencia de una variable modificadora del efecto se expone a continuación un ejemplo en el que se relaciona la toma de anticonceptivos orales (ACO) y la enfermedad cardiovascular. La tercera variable es el hábito tabáquico. Se elaboran tres tablas, el panel de la izquierda es la tabla global (relaciona usuarias de ACO con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, sin separar por hábito tabáquico), la tabla del centro recoge datos solo de mujeres no fumadoras y la de la derecha de mujeres fumadoras (**Tabla 10-10**).

La *odds ratio* global (univariante o bruta) es 9,6. Pero en el estrato de fumadoras es de 8,0 y, en cambio, en el estrato de no fumadoras la *odds ratio* es de 4,8. En esta situación se dice que hay **modificación del efecto o interacción**, porque las *odds ratios* difieren mucho de un estrato (OR = 8,0) a otro (OR = 4,8). La interacción no hay que «controlarla» (como la confusión), sino *describirla*, porque es un efecto biológico que se da en la realidad. El efecto de los ACO es distinto en las fumadoras que en las no fumadoras. En las no fumadoras multiplica el riesgo por 4,8. En cambio, entre las fumadoras la exposición es aún peor, ya que existe una sinergia o interacción multiplicativa, y el consumo de ACO en fumadoras multiplicaría el riesgo (en realidad la *odds*) más de 8 veces. Resumidamente, los efectos de los ACO y del tabaco se muestran en la **tabla 10-11**.

Si se comparan los otros tres grupos frente al no expuesto ni al tabaco ni a los ACO, este grupo sería el de referencia (con una OR = 1, porque sería compararlo consigo mismo), las *odds ratios* para cada grupo se reflejan en la **tabla 10-12**.

Así se entiende que pasar de no consumir ACO a consumirlos multiplica el riesgo por 4,8 en las no fumadoras, pero lo multiplica mucho más en las fumadoras (pasa de 2 a 16, es decir lo multiplica por 8, en vez de multiplicarlo por 4,8).

Tabla 10-11. Efectos de los ACO y del tabaco

Razones/casos controles	No fuman	Fuman
No toman ACO	320/1.280 = 0,25	160/320 = 0,5
Toman ACO	384/320 = 1,2	1.920/480 = 4

Tabla 10-12. Odds ratios para cada grupo

Odds ratios	No fuman	Fuman
No toman ACO	1 (ref.)	2
Toman ACO	4,8	16,0

¿Cuál es el efecto del tabaco? En las que no consumen anti-conceptivos el tabaco multiplica el riesgo por 2. En cambio, en las que sí los consumen, el tabaco multiplica el riesgo por 3,33 (16/4,8). En conclusión, no se puede dar un solo valor de *odds ratio* para los ACO ni para el tabaco. La *odds ratio* para un factor será distinta si una persona está o no sometida a la otra exposición. Aquí se trata de una interacción en escala multiplicativa de carácter sinérgico. Lo hallado para la combinación de ambas exposiciones es superior a la multiplicación de sus efectos.

Si no hubiese interacción (modificación de efecto) y se asumiese una escala multiplicativa, se esperaría que en las que están expuestas a ambos factores la *odds ratio* que debería aparecer en la última tabla sería consecuencia de multiplicar los dos efectos y, al compararlas con las no expuestas a ninguno de los dos factores, resultaría un RR = 9,6 (2 × 4,8) en vez de 16,0. Por otro lado, si en esa última casilla en vez de 16,0 el valor hubiese sido inferior a 9,6, se hablaría de interacción negativa o antagonismo (siempre en escala multiplicativa).

¿Se puede hablar de confusión cuando se demuestra que existe interacción? No es necesario que haya también confusión cuando existe interacción, pero es posible que se den simultáneamente ambos fenómenos. Es lo que sucede en este ejemplo, ya que la *odds ratio* bruta (univariante) para los ACO está aumentada respecto a la de los estratos. Esto se debe a que fumar es más frecuente entre las usuarias de ACO.

La **interacción** (multiplicativa) se demuestra por dos motivos:

1. Las *odds ratios* de los estratos son muy distintas entre sí.
2. Al elaborar la tabla que combina el efecto de los dos factores, el valor de la cuarta casilla no equivale a la mul-

Tabla 10-10. Ejemplo de variable modificadora del efecto

Global	Casos	Controles	Fuman	Casos	Controles	No fuman	Casos	Controles
ACO+	2.304	800	ACO+	1.920	480	ACO+	384	320
ACO-	480	1.600	ACO-	160	320	ACO-	320	1.280
ORglobal (OR _g) = 9,6			ORfumadores (OR _F) = 8,0			ORno fumadores (OR _{NF}) = 4,8		

ACO: anticonceptivos orales; OR: *odds ratio*.

uplicación de las *odds ratio* de cada factor, sino que la supera, por eso se dice que hay interacción positiva. Si lo que se observase fuera un valor inferior al efecto esperado por la multiplicación, la interacción sería negativa (**Tabla 10-13**).

La interacción o modificación del efecto puede entenderse también en escala aditiva. Si lo observado ante la exposición a dos factores es superior a la suma de efectos de cada factor, entonces se diría que hay interacción aditiva.

Es importante distinguir claramente entre el fenómeno de confusión y la interacción. En la medida en que se conozcan

Tabla 10-13. Ejemplo de interacción

Odds ratios	No fuman	Fuman
No toman ACO	1 (ref.)	2
Toman ACO	4,8	16

Hay interacción positiva porque lo esperado hubiera sido $4,8 \times 2 = 9,6$ y el valor es 16.

las características de ambos fenómenos es más fácil interpretar correctamente los hallazgos obtenidos a través de los estudios epidemiológicos (**Tabla 10-14**).

Tabla 10-14. Características y diferencias entre la confusión y la interacción

Características	Confusión	Interacción
Significado biológico	Artefacto. No se corresponde a un fenómeno biológico. No se reproduce necesariamente en el tiempo	Puede corresponder a un fenómeno biológico. Se debe reproducir
Consecuencias	Introduce un error o distorsión (sesgo). Habría que eliminarlo	Ocurre en la realidad. Enriquece la información. Describirlo con detalle
Identificación	<ul style="list-style-type: none"> Elaboración de gráficas causales (DAG) Comparar asociación bruta con promedio de los ajustes (Mantel-Haenszel) 	<ul style="list-style-type: none"> Análisis del efecto en subgrupos Escala aditiva y multiplicativa Análisis multivariable (términos de producto)
Metodología analítica	Análisis estratificado. Análisis multivariable, ajuste de tasas, otros procedimientos	<ul style="list-style-type: none"> No se puede presentar un solo valor Valores de medidas de asociación en cada subgrupo de interés
Presentación científica	Estimación de la exposición ajustando por los factores de confusión (en todo caso comparación entre medidas del efecto brutas y ajustada)	Ayuda de gráficos para una mejor comprensión

★ **CONCLUSIONES**

- El método epidemiológico es la mejor herramienta para la investigación en medicina clínica y salud pública, pero hemos de asegurarnos que la metodología usada evita los errores más frecuentes en la investigación biomédica: los sesgos, las variables de confusión, y el fenómeno de interacción.
- En especial, hemos de evitar los sesgos (errores sistemáticos) ya que la buena metodología epidemiológica nos servirá para tratar de localizarlos y en la media de los posible evitarlos en las distintas fases del estudio epidemiológico.
- Para una buena investigación epidemiológica es conveniente conocer bien el estadio de la ciencia sobre las posibles relaciones causales que expliciten las posibles relaciones causales entre variables, para evitar el fenómeno de confusión y explicar las posibles interacciones.

BIBLIOGRAFÍA

Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 5ª edición. España: Elsevier; 2019.

De Irala Estévez J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. Epidemiología aplicada. 2ª edición. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2017.

De Irala J, Martínez-González MA, Guillén Grima F. ¿Qué es una variable de confusión? Med Clin (Barc). 2001;117:377-85.

De Irala J, Martínez-González MA, Guillén Grima F. ¿Qué es una variable modificadora del efecto? Med Clin (Barc). 2001;117:297-302.

Gordis L. Epidemiología. 6ª edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2019.

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. BMJ, 2002 Nov 23;325(7374):1199.