



UNIVERSITAT POLITÈCNICA
DE CATALUNYA
BARCELONATECH



Capítulo 16: Estudios observacionales.

Objetivos, diseños y retos

Erik Cobo

José Antonio González, Jordi Cortés y Nerea Bielsa

Septiembre 2014



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Departament d'Estadística
i Investigació Operativa

Estudios observacionales. Objetivos, diseños y retos

Presentación.....	3
1. Introducción	4
1.1. Investigación, Ciencia y Técnica	4
1.2. Objetivos, hipótesis y premisas.....	4
1.3. Variabilidad, estadística y azar	5
1.4. Principales tipos de estudios	5
1.5. Diferentes objetivos, diferentes diseños.....	5
1.6. ‘Prospectivo y retrospectivo’ son ambiguos	6
1.7. Asignación y nivel de evidencia	6
2. Tipos de estudios observacionales.....	7
2.1. Estudios Etiológicos (EE)	7
2.2. El reto de la asignación	8
2.3. Estudios pronósticos y diagnósticos	9
2.4. Tipos de estudios y guías de publicación.....	10
3. Retos de los estudios observacionales	11
3.1. Ausencia de azar	11
3.2. Causas relacionadas	12
3.3. Respuestas condicionadas	12
4. Retos comunes a todo tipo de estudios	13
4.1. Regresión a la media	13
4.2. Informe selectivo.....	13
4.3. Valoración sesgada de las variables.....	14
4.4. Homogeneidad del efecto.....	14
5. Diagramas causales	15
5.1. Causas relacionadas implica efectos confundidos	15
5.2. Respuestas condicionadas implica sesgo de selección	18
6. Repaso de variables categóricas con R.....	20
Soluciones a los ejercicios.....	24
Apéndice I: Funciones	26

Presentación

Los quince capítulos precedentes han expuesto las técnicas estadísticas aplicadas a la pregunta más importante en salud: ¿cómo mejorar el futuro de los pacientes? Por ejemplo, el capítulo 4 expuso cómo el $IC_{95\%}$ cuantifica la influencia de la asignación al azar y el capítulo 11 definió el efecto de una nueva intervención.

Los estudios observacionales también podrían querer estimar el efecto de una intervención, pero son especialmente adecuados en aquellas preguntas que no implican asignación, como lo son las diagnósticas, pronósticas o etiológicas. Veremos que cada una de ellas tiene sus propios retos. Mientras diagnóstico y pronóstico se centran en la capacidad de una buena clasificación (que requiere una buena asociación estadística); la búsqueda de causas de la etiología, como la estimación de efectos de los ensayos clínicos, requiere relación causa-efecto. Al no disponer de las ventajas del diseño de experimentos, la interpretación etiológica de un estudio observacional debe afrontar retos adicionales: sesgo impredecible, sesgo de confusión y sesgo de selección; que son el resultado, respectivamente, de ausencia de azar en el diseño, causas relacionadas, y respuestas condicionadas. También amenazan otros peligros comunes con los ensayos clínicos, como la regresión a la media, vista en el tema 10. A lo largo de este curso veremos qué técnicas estadísticas y lógicas pueden ayudar a afrontarlos.

Este capítulo repasa los conceptos generales vistos en el capítulo 1, los diferentes tipos de objetivos médicos, los retos de los estudios observacionales y el análisis con R de variables categóricas.

Contribuciones: Basado en el material previo habitual, Erik Cobo redactó un primer borrador que fue revisado por José Antonio González, Jordi Cortés y Nerea Bielsa, quienes, además, han diseñado los ejercicios adicionales implementados en e-status.

1. Introducción

El primer capítulo definió el entorno de la investigación. A continuación encontrará, reordenados, los principales mensajes que Vd. debería recordar. Repáselos, compruebe que (1) los entiende; y (2) los retiene. Si no es así, vuelva a estudiar el primer capítulo.

1.1. Investigación, Ciencia y Técnica

- El conocimiento en sí mismo no tiene implicaciones, pero las acciones y las decisiones que se toman en base al mismo, sí.
- El conocimiento aspira a ser universal, las decisiones pueden ser locales.
- Las reglas formales de la Ciencia para adquirir conocimiento (inferencia) son diferentes de las de la Técnica para adoptar medidas (decisión).
- La Ciencia quiere ser contrastable; y la Técnica, documentable.
- Un estudio exploratorio aporta ideas nuevas; uno confirmatorio ratifica o descarta ideas previas.
- I+D: I = Explora, busca nuevas ideas; D = Confirma y documenta ideas previas
- Distinga entre almacenes de conocimiento (revistas, bibliotecas, colaboraciones Cochrane o Campbell, departamentos científicos de epidemiología); y órganos de decisión (agencias reguladoras, servicios de salud pública, departamentos de farmacia).

1.2. Objetivos, hipótesis y premisas



Figura 1.1

- Un objetivo es una motivación subjetiva. Una hipótesis es contrastable (rechazable).
- Una premisa es una suposición necesaria para poder contrastar una hipótesis (PH) o estimar un parámetro ($IC_{95\%}$).
- Vigile si las conclusiones cambian con otras premisas.
- Más relevante que saber si las premisas son ciertas, es comprobar si se llega a la misma conclusión partiendo de otras premisas.

1.3. Variabilidad, estadística y azar

- Asociación NO es causalidad.
- Si NO hay variabilidad, puede olvidar la Estadística. Si hay variabilidad, la Estadística, la cuantifica (p.e., desviación típica).
- La estadística proporciona instrumentos para cuantificar la incertidumbre originada por un proceso aleatorio.
- Una muestra aleatoria es representativa (p.e., permite acotar los riesgos de estimación).
- Los estudios sin proceso aleatorio adolecen de un “sesgo impredecible” que debe ser resaltado en la discusión.
- Anteponga el IC al valor de p.

1.4. Principales tipos de estudios

- Los 4 principales diseños son: transversal, casos-contrroles (CC), cohortes y ensayo clínico (EC).
- Transversal: observa en el mismo tiempo a las variables en estudio.
- CC: selecciona unidades con/sin la respuesta (casos/contrroles) y estudia su pasado para evaluar diferencias en sus exposiciones (causas).
- Cohorte: observa al inicio los determinantes de salud (exposiciones, condiciones, causas) y, al final del seguimiento, su evolución.
- EC: asigna voluntarios al azar a las intervenciones en comparación y les sigue en el tiempo para estimar efectos.
- En un EC, ‘control’ aplica al grupo sin el tratamiento en estudio (variable inicial); mientras en un CC aplica al grupo sin la enfermedad en estudio (variable final).

1.5. Diferentes objetivos, diferentes diseños.

- Los 4 principales objetivos médicos son diagnóstico, etiología, pronóstico e intervención.
- Un estudio diagnóstico relaciona variables simultáneas, pero los de pronóstico y los de intervención precisan un lapso de tiempo entre ellas.
- Un estudio de cohorte estudia un pronóstico y lanza interpretaciones causales.
- Un CC explora causas (Epid.); un EC confirma efectos (Farmac.).

1.6. 'Prospectivo y retrospectivo' son ambiguos

- Strobe aconseja usar cohorte, caso-control y transversal. Y dice que 'prospectivo y retrospectivo' son ambiguos. En su lugar, conviene especificar:
 - la variable o criterio que desencadena la inclusión de un caso;
 - el momento de obtención de las demás variables;
 - si había hipótesis previa (confirmatorio frente a exploratorio); y,
 - en caso de pregunta causal, si es sobre causas o sobre efectos
- La variable que determina la inclusión del individuo puede ser inicial (cohortes y ensayos clínicos) o final (casos/controles).

1.7. Asignación y nivel de evidencia

- Éticamente, sólo las causas positivas son asignables.
- La asignación permite distinguir entre experimentos y observaciones.
- La asignación es crucial para valorar una intervención ya que permite: (1) el azar, con lo que justifica las técnicas estadísticas; (2) el control mediante el diseño de experimentos; y (3) observar si los asignados siguen las recomendaciones.
- Revisión sistemática (RS) = búsqueda + meta-análisis —ambos protocolizados.
- La gradación de la evidencia para una intervención es: RS > EC > cohorte > CC.
- El diseño para valorar un diagnóstico es el transversal; y un pronóstico, el de cohortes.
- En todo tipo de estudio, enmascarar dará más credibilidad a sus resultados.

Un EC estudia los efectos de una intervención bien definida. En el fondo, un EC bien diseñado, ejecutado y analizado es fácil de interpretar: en el futuro, al cambiar la intervención de referencia por la experimental, la evolución de los pacientes con los mismos criterios de elección cambiará tal y como cuantifica el efecto observado (y su intervalo de incertidumbre).

Historieta: un artículo de un buen EC termina con los resultados, porque no precisa discusión.

2. Tipos de estudios observacionales

2.1. Estudios Etiológicos (EE)

La pregunta etiológica aparece cuando se observa una respuesta no deseada.

**Recuerde**

Un EE busca las posibles causas de un efecto determinado

El camino para definir con precisión una intervención y documentar sus efectos es arduo y largo. El paso final, documentar sus efectos, lo dará el EC. Pero el primer paso es descifrar cuáles son las causas, los “determinantes” de la respuesta. Este es el objetivo de los estudios etiológicos (EE).

**Recuerde**

En el EC lo bien definido es la causa (intervención); pero en el EE es el efecto (la enfermedad).

Ejemplo 2.1: Recuerde el ejemplo del asma y la soja. Todo empezó porque existían epidemias de asma en Barcelona de causa desconocida. Joan Clos, responsable municipal de salud, pidió a Jordi Sunyer y Josep Maria Antó que buscaran sus posibles causas y ellos estudiaron “¿cuándo y dónde ocurrían los episodios de asma y qué pasaba esos días en Barcelona? Sus conocimientos previos les llevaron a mirar las descargas de soja en el puerto y si las condiciones meteorológicas explicaban los barrios en los que ésta aparecía. En datos pasados vieron que “soja más viento” era una posible explicación. Luego, al reparar los silos y proteger la descarga con lona protectora, vieron bajar el asma. Esta confirmación requirió proponer una intervención y esperar para observar sus efectos.

**Recuerde**

Los EE buscan causas de efectos; y los EC estiman efectos de causas.

Como la investigación etiológica es preliminar, descansará en diseños observacionales y no puede aprovechar las ventajas del diseño de experimentos, por lo que afronta retos adicionales. Por tanto, los resultados de un EE deben ser confirmados en un estudio de intervención.

**Recuerde**

En la I+D, los EE son I; y los EC, D.

2.2. El reto de la asignación

Una vez terminado un estudio etiológico e identificada una posible causa, el reto final es cómo asignar esta causa a las unidades.

Ejemplo 2.1 (cont): En el ejemplo de asma y soja, Suñer y Antó no propusieron parar el viento que llevaba los alérgenos porque no les “perteneía”: no podían decidir la dirección ni la intensidad del viento. Y tampoco propusieron (o quizás consiguieron) terminar con la descarga de soja en el puerto de Barcelona. En sus manos sí que estaba sellar bien los silos y añadir una lona protectora para evitar el escape del alérgeno.

Ejemplo 2.2: El estudio Framingham propuso un pronóstico de eventos cardiovasculares. Su interpretación etiológica sugirió intervenir sobre la presión arterial. Pero la propuesta no fue decirle al paciente: “quiero que cuando se levante mañana Vd. regule sus arterias a una presión con 30mmHg menos”. En cambio, sí que investigaron fármacos que pudieran aconsejar a los hipertensos para lograr descensos de PA.



Si una condición no es asignable, ¿para qué sirve dilucidar si la relación es o no es causal? La edad no es asignable, pero una molécula que hipotéticamente retrase el envejecimiento celular, sí lo sería. El género no es asignable, pero sí una foto y un nombre, femenino o masculino, que se añaden al currículum que se muestra a quien deba seleccionar un candidato. Una vez la causa potencial es asignable, aparece la pregunta del diseño experimental, por ejemplo, la pregunta ‘ciertas empresas, ¿cuánto más están dispuestas a pagar a un hombre que a una mujer?’ requiere

una causa potencial asignable, para el diseño experimental. El género no es asignable, pero sí una foto y un nombre ficticios (masculinos o femeninos) que se añaden al currículum que se muestra a quien deba seleccionar un candidato”.

Dudo que este caso sea el mejor ejemplo. Yo no diría muy alto que la pregunta es posterior a la detección de la causa asignable. Y cambiaría ese trozo del párrafo:

**Recuerde**

Pasar de la etiología a la intervención requiere una causa asignable.

Además, esta intervención tiene que estar descrita con suficiente detalle para permitir su replicación posterior por quienes deban ejecutarla. La nueva guía de publicación [TIDIER](#), especifica que detalles deben permitir su replicación.

2.3. Estudios pronósticos y diagnósticos

Los DO también pueden estar diseñados para responder a preguntas sobre el diagnóstico o sobre el pronóstico. Como los EC no pretenden contestar estas preguntas, los DO, no tienen competencia para contestarlas.

Ejemplo 2.3: una reciente [RS del BMJ](#) estudia la sensibilidad y especificidad de la detección en orina del cáncer cervical por virus del papiloma humano (VPH). Pregunta si hay asociación, si el análisis de orina es un buen marcador (un “chivato”) de este cáncer. Pero no tiene la pregunta causal de si dar VPH provoca cáncer; y éste, alteraciones en orina. Por tanto, no requiere asignar al azar a ninguna variable: todas son observadas.

Como la pregunta diagnóstica implica a dos variables en el mismo momento del tiempo, basta un estudio transversal para contestar cuáles son los valores de sensibilidad, especificidad, etc.

Ejemplo 2.4: el estudio Framingham encontró una relación positiva entre los valores de presión arterial y la aparición posterior de eventos cardiovasculares.

Ahora, el pronóstico sí necesita que pase el tiempo (estudios longitudinales); pero, igual que en el diagnóstico, el indicador es una característica del paciente, una condición, no una causa que el investigador pueda asignar al paciente.

**Recuerde**

Los estudios diagnósticos y pronósticos no requieren asignación al azar.

Contra-ejemplo 2.5: Desea comparar los efectos en salud de 2 estrategias diagnósticas alternativas, sean mamografía sistemática bienal, o bien mamografía a demanda tras la aparición de ciertos signos o síntomas. Ahora, el objetivo no es cuantificar la capacidad diagnóstica para detectar enfermos y excluir sanos; ahora el objetivo es estimar el efecto de

cambiar una estrategia diagnóstica por otra. Mediante un ensayo en grupos (*cluster*), diferentes zonas de salud se asignan al azar a ambas “intervenciones” y se comparan los resultados en salud años después.

Contra-ejemplo 2.6: Para ver si cierta intervención disminuye los eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, hay que estimar estos efectos mediante un EC con asignación al azar de la intervención en estudio.

Incluir una pauta diagnóstica o una pronóstica en una guía de práctica clínica es una intervención de salud, cuyos efectos pueden ser valorados en EC. Estas intervenciones, como implican a más colectivos, suelen denominarse intervenciones complejas y suelen valorarse mediante EC en grupo (“*cluster*”).



Recuerde

Incluir una pauta diagnóstica o una pronóstica en el protocolo es una intervención compleja, cuyos efectos suelen estimarse con EC en *cluster*.

Los estudios diagnósticos y pronósticos usan un indicador para predecir (“adivinar”) el valor de otra variable. En ambos, lo importante es la capacidad para clasificar bien a los pacientes, sea en el presente, diagnóstico; o sea en el futuro, pronóstico. Así, conviene que la relación sea intensa, pero no es preciso que sea causal.

Los ensayos clínicos estiman efectos y los estudios ecológicos exploran causas. En ambos, la relación de causa-efecto es crucial. Por supuesto, cuanto más intensa sea la relación, mejor. Pero el requisito fundamental es que la relación sea de tipo causa-efecto.



Recuerde

Los estudios diagnósticos y pronósticos requieren relaciones intensas; los etiológicos y de intervención, primero que sean causales; y luego, si son intensas mejor.

2.4. Tipos de estudios y guías de publicación.

Cada tipo de estudio tiene sus guías de publicación. Consort para EC, Prisma para RS, Stard para los diagnósticos, y Strobe para los transversales, de cohortes y CC. Todas ellas tienen cosas en común: p.e., todas anteponen el IC al valor de P. Pero las diferencias son tan grandes que los

editores y metodólogos que las desarrollaron prefirieron hacer una guía diferente para cada tipo de estudio.

Lectura: Vd. ya ha estudiado algunos de los documentos adicionales “Explanation and Elaboration, E&E”. Y Vd. ya sabe que son magníficos medios de aprendizaje.

**Recuerde**

Diferentes objetivos, diferentes diseños y diferentes guías de publicación.

3. Retos de los estudios observacionales

Los 3 grandes sesgos de los estudios observacionales proceden de (1) ausencia de azar en el diseño (impredecible); (2) causas relacionadas (confusión) y (3) respuestas condicionadas (selección).

3.1. Ausencia de azar

El primer reto, sesgo impredecible, procede de la ausencia de azar en el diseño.

Ejemplo 3.1: Controles concurrentes. Si la intervención de referencia se ha obtenido en otro centro, las medidas que consideran el azar, como $IC_{95\%}$ o error típico, no pueden abarcar las diferencias entre centros. Quizás los pacientes del centro que aplica la intervención experimental tienden a evolucionar mejor. O peor. Como es imposible saberlo, es impredecible. Y lo que es más importante, como no ha habido asignación al azar de centros o de pacientes, no puede ser cuantificado por las medidas que consideran las fluctuaciones aleatorias del muestreo.

Si una variable ha quedado fuera del proceso aleatorio, éste no la puede tener en cuenta. No queda incluida dentro de las oscilaciones posibles.

Lectura: valore repasar la exposición en el capítulo 10 del sesgo impredecible.

**Recuerde**

El error típico y medidas similares sólo cuantifican la oscilación aleatoria.

Un EC no está libre de este reto. Aparecerá sesgo impredecible si rompe el equilibrio de la aleatorización [eliminando casos durante el seguimiento](#). La ventaja del EC es que Vd. puede proteger este reto con un seguimiento completo.

3.2. Causas relacionadas

El segundo reto, la confusión, se debe a que, en la vida real, las posibles causas pueden venir juntas, estar relacionadas.

Ejemplo 3.2: La copa y el puro. Si los que beben también fuman, ¿cómo elucidar si las respuestas observadas son debidas al alcohol o al tabaco?

Historieta: Un profesor sesentón se casa con una treintañera, que lamenta no encontrar satisfacción, por lo que acuden al médico. Tras varias recomendaciones infructuosas, éste les aconseja que un treintaño les abanique para evitar el sudor. Como esto tampoco funciona, el médico pide al profesor que intercambie su rol con el joven. Entonces, cuando la esposa grita “ahora sí, ahora sí”, el profesor reprocha al joven: “¿lo ves cómo hay que abanicar?”

Nota: adaptado (el rabino original es ahora el profesor) del libro de [Cathcart y Klein](#).

En un EC, en cambio, la causa en estudio se asigna de forma que sea independiente de todas las otras variables iniciales. Unas, porque quedan eliminadas con las restricciones de los criterios de elegibilidad; y otras, porque la estratificación o la minimización garantizan su equilibrio. Incluso, las variables desconocidas y las imposibles de medir quedan equilibradas por la aleatorización. Estas garantías son probabilísticas, mayores para muestras más grandes. Pero esto es precisamente lo que cuantifica el análisis estadístico: “hasta qué punto el azar puede explicar los resultados”.

Tampoco el EC no está libre de este reto, que puede aparecer, por ejemplo, cuando un investigador no enmascarado aplica intervenciones adicionales a uno de los grupos. Una vez más, un buen enmascaramiento le protegerá de este reto.

Lectura: el capítulo 17 aborda este reto.

3.3. Respuestas condicionadas

El tercer reto, sesgo de selección, ocurre cuando la evolución condiciona la inclusión en el estudio.

Ejemplo 3.3: Flebitis y anovulatorios. Si por saber que toma la pastilla, estudia más a la respuesta flebitis, generará asociación entre ambas.

Un EC se protege con un registro completo de los pacientes incluidos y la imposibilidad de eliminar ningún caso del estudio. Y con una aleatorización oculta durante el reclutamiento. Se trata de garantizar que no se han seleccionado a los pacientes más enfermos para el grupo tratado y los más sanos para la referencia (por ejemplo). La presumible relación entre el estado inicial y el final del paciente provoca que esta selección diferencial de pacientes esté condicionando por el valor futuro

de la respuesta. También puede aparecer sesgo de selección cuando elimina del estudio a los que no quieren seguir con el tratamiento porque ya se han curado.

**Recuerde**

No confunda quitar el tratamiento con [quitar del estudio](#).

Lectura: el capítulo 18 aborda este reto.

Estos 3 retos resaltan la importancia de diseñar, ejecutar y analizar de forma impecable el EC. Veremos porqué un diseño observacional lo tiene más difícil. En el ejemplo 3.2, Vd. observa los casos tal y como son. Por tanto, si las 2 causas en competición, alcohol y tabaco, van juntas en esa población, el reto existe.

4. Retos comunes a todo tipo de estudios

Hay muchos retos compartidos. De hecho, cualquier cosa que pueda hacer mal en un EC, también la puede hacer mal en un estudio de observación.

Nota: a la variable Z se le denomina de varias maneras: covariante, confusora, regresora o moderadora.

4.1. Regresión a la media

El tema 10 mostró que, si la evolución tiene cierto componente aleatorio, que oscila a lo largo del tiempo; si la enfermedad es estacionaria, es decir, crónica; y si los pacientes tienen tendencia a ir a la consulta cuando peor están, cabe esperar que en una visita futura estén mejor. Por eso, los EC incluyen un grupo de referencia —que estará afectado en la misma magnitud por este fenómeno. Los de observación también lo requieren.

Lectura: Al estudiar la regresión lineal, se ve otra vez este fenómeno.

Nota: Los EC no incluían en su inicio histórico a un tratamiento de referencia: todos los pacientes eran tratados con el experimental. Al añadirla, se les denominó EC controlados. Luego quedó claro que debía asignarse al azar, y se les llamó EC controlados aleatorizados. Ahora estas etiquetas no son necesarias porque EC bien hecho debe tener referencia y asignación al azar.

4.2. Informe selectivo

Por ejemplo, escoger aquel análisis estadístico o aquella variable o aquel subgrupo que más conviene —porque son los que apoyan su idea de salida. O cambiar la hipótesis para “salvar” el estudio. Aunque ambos, observacionales y experimentales, afrontan este reto, la obligación de registrar un protocolo protege más a los EC. Por otro lado, al ser los observacionales más iniciales

en el I+D; y los EC, más finales, es coherente que los primeros propongan nuevas hipótesis de forma exploratoria. Pero si desea confirmar o refutar una hipótesis, recuerde que debe ser previa y estar documentada.

Lectura de STROBE E&E, ítem 17: “We advise authors to report which analyses were planned, and which were not. This will allow readers to judge the implications of multiplicity, taking into account the study’s position on the continuum from discovery to verification or refutation.

Por supuesto, los datos pueden traer sorpresas y siempre es lícito sugerir nuevas ideas o hipótesis, tanto en DO como EC, pero debe quedar muy claro que son una sugerencia, una interpretación, pero no un resultado que confirma una hipótesis previa.

También los EC pueden tener un carácter exploratorio. Los EC piloto o de factibilidad pretenden ayudar a diseñar el EC confirmatorio final observando temas cruciales como la adherencia a la intervención, la firma del consentimiento o el ritmo de reclutamiento.



Figura 4.1

Cita de Montgomery: el mejor momento para diseñar un estudio es cuando termina.

4.3. Valoración sesgada de las variables

Para estar seguros de que un evaluador no se ha visto afectado por otros conocimientos, el enmascaramiento también es necesario en los estudios observacionales.



Ejercicio 4.1

Busque en STROBE y STARD las palabras ‘blind’ y ‘mask’ ¿Qué encuentra?

4.4. Homogeneidad del efecto

Un reto común a todo tipo de estudios, incluso los bien diseñados, es la homogeneidad del efecto a lo largo de la población estudiada. Es decir, que (1) el efecto no cambie de paciente a paciente; y (2)

que no exista una tercera variable que modifique el efecto. El primero exige que el efecto sea el mismo en todos los casos, es decir que sea constante, fijo. Y se puede relajar con los modelos de efectos aleatorios. El segundo es la interacción con otras variables.

Ejemplo 4.1: comer puede modificar el efecto de ciertas intervenciones.

Ejemplo 4.2: ciertas intervenciones pueden ser sinérgicas y ciertas antagónicas.

Ejemplo 4.3: un enzima modifica una reacción biológica; y un catalizador, una química.

5. Diagramas causales

Nota: Los diagramas causales representan esquemáticamente relaciones causales entre variables conectadas por flechas. En un Directed Acyclic Graph (DAG), las flechas tienen inicio y final (“directed”); y una variable no puede causarse a sí misma (“acyclic”).

Ejemplo 5.1: Z podría representar la PA inicial, que condiciona la PA final Y y provoca, si supera cierta cifra, la administración de un tratamiento X que, a su vez, influye en la PA Y (Figura 5.1).

DAGs

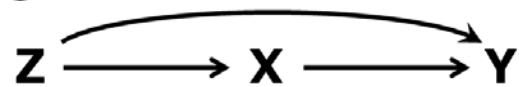


Figura 5.1

5.1. Causas relacionadas implica efectos confundidos

Ejemplo 5.2 (prestado de Miguel Hernán): El tabaco Z provoca los “dedos amarillos” Z_2 y el cáncer Y. Aunque Z_2 no causa Y, la colinealidad entre Z_2 y Z, provocará que tengan ambas sus efectos en Y confundidos, mezclados, por lo que observaríamos asociación entre Z_2 e Y (Figura 5.2).

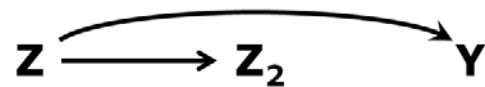


Figura 5.2

Diremos que: (1) Z tiene efecto causal en Y; (2) Z_2 no tiene efecto causal en Y; pero (3) Z_2 e Y están asociados.

Recuerde

Distinguiremos entre expresiones “causales” y expresiones “relacionales”.

En el DAG representa el bloqueo por un cuadrado alrededor de la variable controlada (Figura 5.3).

Definición

Condicionaremos (“blocking”) por una variable cuando, mediante el ajuste, la dejemos “fija”, constante y, así, anulemos su relación con otras variables.

Ahora diremos que, condicionado por Z, Z₂ e Y no están asociados (Figura 5.3).

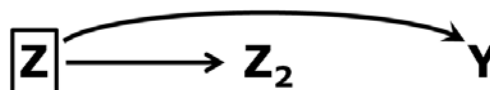


Figura 5.3

Ejemplo 5.3: Partimos (premisas) de que (1) el gen X provoca hipercolesterolemia (Z); y (2) esta misma Z causa los eventos adversos Y (Figura 5.4).



Figura 5.4

Nos preguntamos (hipótesis), si el gen X tiene algún efecto directo, que no pase por Z, en los eventos adversos Y. Es decir, como clínicos, queremos saber si, controlando la hipercolesterolemia Z, eliminaremos todos los efectos de X en Y o bien aún quedarán otros (Figura 5.5).



Figura 5.5



Ejercicio 5.1

Sean los datos inventados de la siguiente tabla. Conteste si el gen tiene algún efecto directo en AVC o más bien todos sus efectos pasan por el camino de los lípidos altos.

¿Qué pasa con el gen, lipidemias e lctus?									
Lipid +	AVC+	AVC-	Lipid -	AVC+	AVC-	Todos	AVC+	AVC-	
Gen +	503	185	Gen +	37	151	Gen +	540	336	
Gen -	155	56	Gen -	83	337	Gen -	234	393	
or = 1'01		IC _{95%} : 0'7-1'4		or = 0'99		IC _{95%} : 0'6-1'5		or = 2'7	
								IC _{95%} : 2,2-3,3	



Notación

OR_{XY} representa el OR entre X e Y sin ajustar

$OR_{XY|Z}$ representa la relación XY ajustando por Z

En la figura 5.6 puede ver un ejemplo completo de confusión que muestra las relaciones de Z con Y (verde), de Z con Z_2 (azul); y cómo Z_2 es independiente de Y condicionada por Z (lila), pero está relacionada con Y, al dejar libre a Z (rojo).

Ejemplo 5.4: La figura 5.6 muestra unos datos inventados desde todas las perspectivas. La primera fila de subtablas muestra que la variable Z está relacionada con la respuesta Y (sea porque tiene relación causal, sea porque es predictora). La segunda fila reordena los mismos datos para mostrar que Z también está relacionada con Z_2 . Nótese que la más relevante de las 3 subtablas de esta fila es la última: como la variable Y es posterior en el tiempo a las otras dos, es difícil interpretar qué significan las dos primeras columnas. Finalmente, la última fila muestra la relación entre Z_2 e Y: condicionado por Z, son independientes (dos primeras columnas), pero al dejar a Z libre, aparece relación (tercera columna).

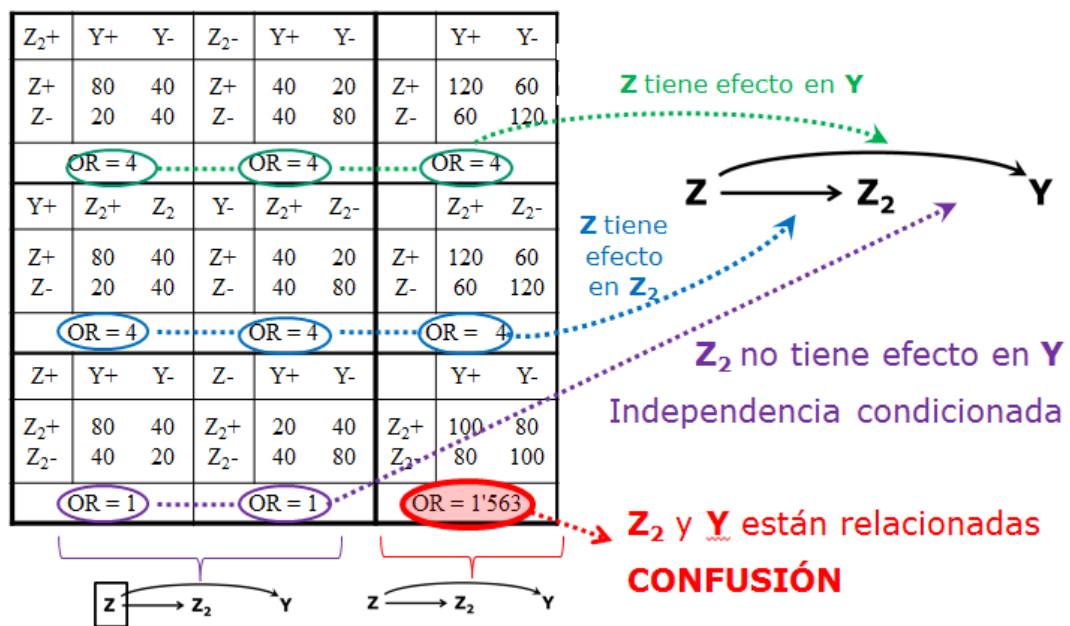


Figura 5.6

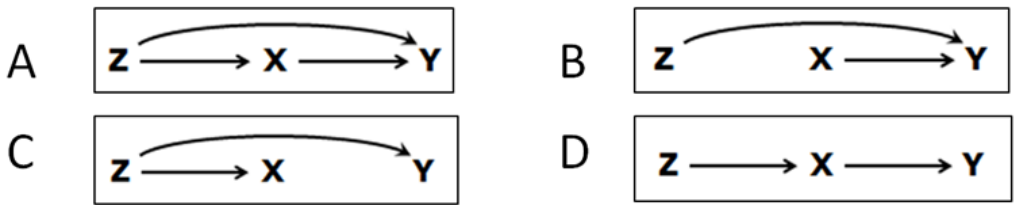


Recuerde
Causas relacionadas implica efectos confundidos (sesgo de confusión)



Ejercicio 5.2

¿Cuáles de estos 4 DAGs representan confusión?



Ejercicio 5.3

1) ¿Y cuáles representan la siguiente situación? Sólo los pacientes que tienen ciertas condiciones iniciales buenas son candidatos para una cierta intervención. Por supuesto, esas condiciones iniciales buenas son un buen predictor de la evolución. Sin embargo, acabamos de saber que la intervención que administramos, con tanta ilusión, no tiene ningún efecto. 2) ¿Hay confusión?

Ejercicio 5.4

1) ¿Y cuáles la siguiente? La cirugía es un remedio útil para ciertas enfermedades que están en su fase más inicial. [Use sus propios conocimientos sobre el tema para completar el enunciado.] 2) ¿Hay confusión?

5.2. Respuestas condicionadas implica sesgo de selección

Ejemplo 5.5: Suponga (premisa 1) que las mujeres que toman anovulatorios Z van más al centro sanitario Y que las que no toman. Representamos a los anovulatorios por Z para remarcar el carácter observacional del estudio: el investigador no decide o aconseja los anovulatorios, sino que la paciente ya llega con valor en esta variable. Suponga también (premisa 2) que las mujeres que tienen cierta enfermedad Z_2 (flebitis, por ejemplo) van más al centro sanitario que las que no. Y Vd. se pregunta (hipótesis) si los anovulatorios Z están relacionados con esta enfermedad Z_2 . En la representación de este DAG, diríamos, en términos relacionales, que Z y Z_2 son independientes; y, en términos causales, que Z no tiene efecto en Z_2 (Figura 5.7).

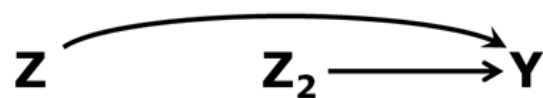


Figura 5.7

En cambio, si se estudian los casos que van al hospital, aparecerá relación entre ambas variables: al condicionar por la respuesta Y, aparece una relación no causal entre Z y Z₂ (Figura 5.8).

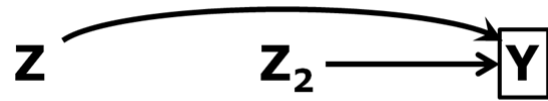


Figura 5.8

Ejemplo 5.5 (cont): La tabla 5.1, en la tercera columna muestra que anovulatorios Z y enfermedad Z₂ son independientes en la población. Pongamos que en esta población, las pacientes que o no toman anovulatorios Z o no tienen la enfermedad Z₂ un 20% van al centro sanitario. En cambio, las que cumplen ambos van un 80%. Así, en el centro sanitario Y+, primera columna aparece una relación positiva entre Z y Z₂.

Y+	Z ₂ +	Z ₂ -	Y-	Z ₂ +	Z ₂ -		Z ₂ +	Z ₂ -		Y+	Y-		Y+	Y-
Z+	70	30	Z+	30	70	Z+	100	100	Z+	100	100	Z ₂ +	100	100
Z-	30	30	Z-	70	70	Z-	100	100	Z-	60	140	Z ₂ -	60	140
OR = 21/9			OR = 9/21			OR = 1			OR=7/3			OR=7/3		

Tabla 5.1: a nivel global, tercera columna, Z y Z₂ son independientes; pero si la probabilidad de ir al centro es menor en las que no son o Z i Z₂, la primera columna muestra relación entre Z y Z₂. Las 2 últimas columnas muestran que ambas Z predicen la respuesta.



Ejercicio 5.5

Suponga que cierto gen Z provoca eventos adversos Y. A la vez, lípidos altos Z₂ también provocan Y. La tabla siguiente muestra la situación. Suponga también que su centro solo atiende los Y+: ¿Qué observa?

Y+	Z ₂ +	Z ₂ -	Y-	Z ₂ +	Z ₂ -		Z ₂ +	Z ₂ -
Z+	80	45	Z+	10	45	Z+	90	90
Z-	45	10	Z-	45	80	Z-	90	90
OR=0.4 IC _{95%} =0.18 to 0.86			OR=0.4 IC _{95%} =0.18 to 0.86			OR=1 IC _{95%} =2/3 to 3/2		



Ejercicio 5.6

Una chica acepta citas si sus pretendientes son o guapos o simpáticos; y observa, desolada, que los que son una cosa suelen no ser la otra. Explique porqué eso no implica que, en la población general, ambas variables tengan una relación negativa (pista: los que no cumplen ninguna condición tienen una probabilidad menor de ser seleccionados).



Recuerde

Respuestas condicionadas implica causas relacionadas (sesgo de selección)

6. Repaso de variables categóricas con R

Repaso de algunos conceptos clave:

Diferencia de riesgos: se define como la diferencia entre la probabilidad de que un caso expuesto al factor desarrolle la enfermedad y la misma probabilidad en un caso no expuesto al factor (diferencia de riesgo entre expuestos y no expuestos).

Riesgo relativo: se define como el cociente entre las probabilidades de desarrollar la enfermedad; los expuestos dividida por la de los no expuestos (razón entre riesgo en expuestos y riesgo en no expuestos).

Odds ratio: se define como el cociente entre las *odds* (o razones sí/no) de desarrollar la enfermedad entre los expuestos y los no-expuestos.

Ejemplo 6.1: Repasemos el cálculo de estas medidas en R tomando la siguiente tabla como ejemplo:

	Y+	Y-	Total
X+	7	125	132
X-	8	860	868
Total	15	985	1000

Tabla 6.1 Presencia de la enfermedad Y y el factor de riesgo X en 1000 casos.



Ejemplo R

```
# IC95% mediante la funcion epi2x2 del package epibasix
>install.packages('epibasix')
>library(epibasix)
>tabla <- matrix(c(7,125,8,860),2,2,byrow=T) # Tabla 6.1
>results <- epi2x2(tabla)
>attach(results)
# Estimación puntual e IC para el OR
>OR;OR.CIL;OR.CIU
[1] 6.02
[1] 2.145785
[1] 16.88911
# De forma similar para la DR y el RR
>rdCo;rdCo.CIL;rdCo.CIU
>RR;RR.CIL;RR.CIU
>detach(results)
```

Repasemos ahora la representación de los OR:

Ejemplo 6.2 : Después de cargar las funciones del curso que se encuentran en el Apéndice, creamos una tabla mediante con *array*; los datos son los siguientes (Tabla 6.2):

	Z+		Z-	
	Y+	Y-	Y+	Y-
X+	3	176	17	197
X-	4	293	2	23

Tabla 6.2



Ejemplo R

```
>tabla<- array(c( 3, 4, 176, 293, 17, 2, 197, 23), dim=c(2, 2, 2),
  dimnames=list(c("X+", "X-"),c("Y+", "Y-"),c("Z+", "Z-")))
```

En segundo lugar calculamos los OR con *ORlogit*:



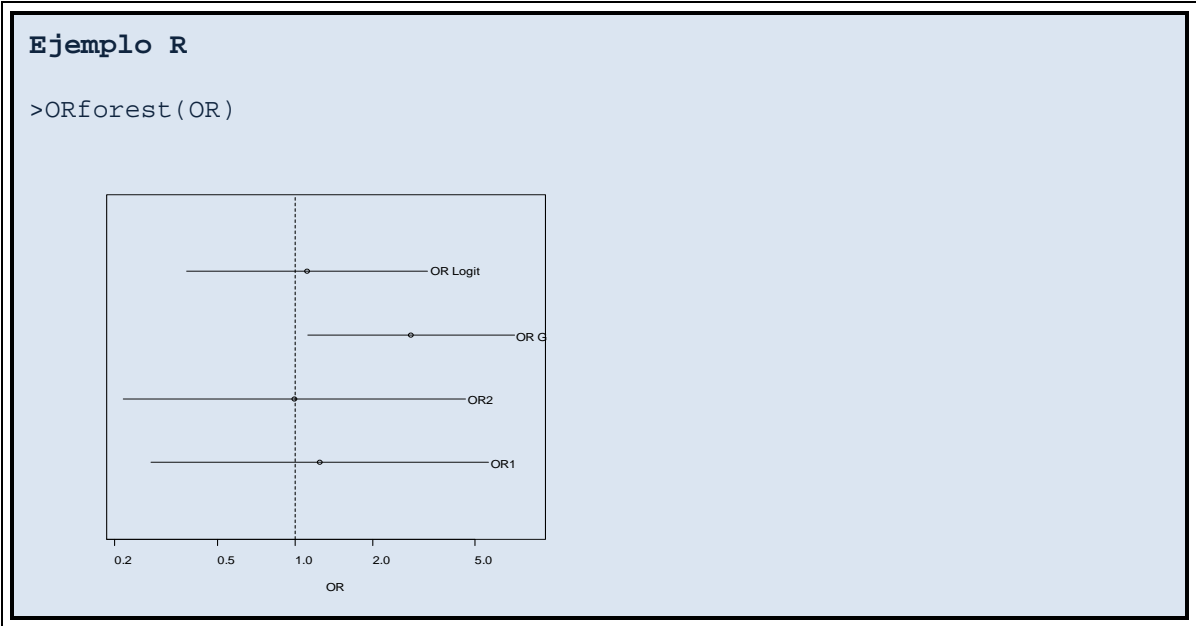
Ejemplo R

```
>OR <- ORlogit(tabla)
>OR
```

LI OR LS

OR1	0.2762103	1.2485795	5.644072
OR2	0.2154215	0.9923858	4.571640
OR Global	1.1202828	2.8239500	7.118465
OR Logit	0.3810770	1.1147301	3.260819

Por ultimo lo representamos gráficamente con *ORforest*.



Ejercicio 6.1.

Obtenga la mediana de peso de los niños según si el período de gestación fue inferior a 37 semanas o no lo fue.

Ejercicio 6.2

Obtenga con R el OR, el RR y el RA de la siguiente tabla a) ¿Porqué se asemejan tanto el OR y el RR? b) ¿En qué tipo de tablas se diferencian más estas dos medidas?

	Y+	Y-	Total
X+	200	250	450
X-	100	150	250
Total	300	400	700

Ejercicio 6.3

Practique estas instrucciones con datos propios.

Obtenga OR, RR y DR con `epi2x2(...)` del paquete '`epibasix`'.

Ejercicio 6.4

Diga cuáles de las siguientes son ciertas y corrija la expresión en caso contrario.

- a) OR, DR y RR son medidas de asociación entre 2 variables numéricas V
- b) OR y DR son cocientes, pero RR una diferencia F
- c) En ensayos clínicos, OR, DR y RR reciben el nombre de medidas del efecto
- d) En estudios observacionales, OR, DR y RR suelen llamarse medidas de asociación, o también, medidas del riesgo F

Soluciones a los ejercicios

4.1 STARD: Las definiciones que aparecen son las siguientes:

item 11. describe whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.

Withholding information from the readers of the test is known as blinding or masking.

Observe que considera que las palabras blind y mask son sinonimos, y en este contexto significan ocultar información (de asignación???) a los lectores.

STROBE: Sólo aparece el término “blinded”. Hace referencia a la utilidad de “cegar” a los participantes del estudio y a los investigadores para evitar sesgo información y, en concreto, el sesgo del entrevistador.

5.1 A nivel global, sin controlar por lípidos (Z), la estimación puntual del OR_{XY} es 2.7, con un $IC_{95\%}$ razonablemente preciso: los valores mínimos y máximos de esta relación, compatibles con los datos, serían 2.2 y 3.3. Controlando por lípidos (Z), las estimaciones puntuales de los $OR_{XY|Z}$ son muy próximas a 1 ($OR_{XY|Z1}=1.01$ y $OR_{XY|Z2}=0.99$), con $IC_{95\%}$ razonablemente precisos: la máxima relación compatible con estos datos sería de 1.4 y 1.5. En estos datos, los lípidos Z “vehiculizan” todos los efectos que el gen X tiene en los eventos adversos Y.

5.2 A y C cumplen con ‘variables relacionadas’ y que la tercera variable Z prediga la respuesta.

5.3 1) C: Z son las condiciones iniciales que determinan tanto la evolución Y como la posibilidad de recibir el trat X. Pero X no tiene efecto en Y. 2) Esta situación podría provocar que, si no ajustamos por Z, observáramos una falsa relación entre X e Y: Sí, hay confusión.

5.4 1) A: El enunciado dice que $X \rightarrow Y$. Nosotros sabemos que la cirugía suele exigir que las condiciones iniciales sean buenas (ZX) y también que estas condiciones suelen predecir la respuesta (ZY). 2) Igual que el anterior, pero ahora sí que hay efecto XY, pero el que observáramos añadiría el otro camino, por lo que el efecto observado juntaría ambas vías y mostraría un efecto diferente del real.

5.5 Se observa que Z y Z_2 son independientes. Además en los pacientes con Y+ existe una relación negativa entre Z y Z_2 debido a que la probabilidad de no Z y no Z_2 es menor que el resto de probabilidades de los pacientes con Y+.

5.6 Si hubiera independencia en la población general y clasificáramos según la mediana, la mitad de los casos serían positivos en cada categoría y, en la población general habría una tabla “plana” con el mismo número de casos en cada celda (como la de la derecha), mostrando independencia entre ambas variables.

Y+	Z ₂ +	Z ₂ -	Y-	Z ₂ +	Z ₂ -		Z ₂ +	Z ₂ -
Z+	80	80	Z+	20	20	Z+	100	100
Z-	80	20	Z-	20	80	Z-	100	100
OR = 1/4			OR = 4			OR = 1		

Si la chica dice que sí a un 80% de los casos que cumplen alguna de las condiciones y un 20% a los que no cumplen ninguna, observaría la tabla de la izquierda, con un OR de ¼ mostrando relación negativa que no es real. La versión inglesa de Wikipedia, [en paradoja de Berkson](#), explica este mismo ejemplo, de Ellemberg de manera más formal.

```
6.1 >tapply(bweight,preterm , median)
0      1
3282 2404
```

```
6.2 install.packages('epibasix')

library(epibasix)

tabla <- matrix(c(200,250,100,150),2,2,byrow=T)

results <- epi2x2(tabla)

attach(results)

# Estimación puntual e IC para la DR
rdCo;rdCo.CIL;rdCo.CIU

# Estimación puntual e IC para el RR
RR;RR.CIL;RR.CIU

# Estimación puntual e IC para el OR
OR;OR.CIL;OR.CIU
```

a) La lejanía del OR y el RR se debe a que las probabilidades de la respuesta $Y+$ son altas (la más baja es $150/700=0.14$)

b) Cuando el evento es raro y su probabilidad es pequeña, ya que $OR=p/(1-p)$ y si la p es pequeña ($1-p$) tiende a 1.

```
6.3 >install.packages('Epi')
>library(Epi)
>data(births)
>births
>attach(births)
#b) Estimación puntual (e IC) para el RA
>rdCo;rdCo.CIL;rdCo.CIU
#c) Estimación puntual (e IC) para el RR
> RR;RR.CIL;RR.CIU
#d) Estimación puntual e IC para el OR
> OR;OR.CIL;OR.CIU
```

6.4 a) Verdadera

b) Falsa. OR y RR son cocientes, pero DR una diferencia

c) Cierta.

d) Cierta.

Apéndice I: Funciones

#Cálculo del OR y su IC95% a partir de una tabla 2x2

```
> OddsRatio <- function(t){
or <- t[1,1]*t[2,2]/t[2,1]/t[1,2]
var <- sum(1/t)
LI <- exp(log(or)-1.96*sqrt(var))
LS <- exp(log(or)+1.96*sqrt(var))
return (c(LI,or,LS))
}
```

#Cálculo del OR de las tablas marginales, el OR global y el ORLOGIT a partir de un array (o tabla) de 3 dimensiones

```
> ORlogit <- function (tabla){

OR <- matrix(NA,nrow=4,ncol=3) # Matriz de los OR y sus IC
colnames(OR) <- c("LI","OR","LS") # Nombre columnas
rownames(OR) <- c("OR1","OR2","OR Global","OR Logit")# Nombre filas

OR[1,] <- OddsRatio(tabla[,1]) # OR 1a tabla parcial
OR[2,] <- OddsRatio(tabla[,2]) # OR 2a tabla parcial
OR[3,] <- OddsRatio(tabla[,1]+tabla[,2]) # OR tabla global

w <- function(t){return(1/sum(1/t))} # Función pesos
w1 <- w(tabla[,1]); w2 <- w(tabla[,2]) # Peso de cada tabla

LnORlogit <- (w1*log(OR[1,2])+ w2*log(OR[2,2]))/(w1+w2)# Ln (ORlogit)
var <- 1/(w1+w2) # y su variancia
LIORlogit <- exp(LnORlogit-1.96*sqrt(var)) # LI del IC
LSORlogit <- exp(LnORlogit+1.96*sqrt(var)) # LS del IC
OR[4,] <- c(LIORlogit,exp(LnORlogit),LSORlogit)

return(OR)
}
```

#Gráfico "forest plot" a partir de la salida de la anterior función.

```
> ORforest <- function(OR){
n <- dim(OR)[1] # Número de OR's a dibujar
xmin <- min(OR); xmax <- max(OR) # Límites eje x

plot(NULL, xlim=c(xmin,xmax+1),ylim=c(0,n+1),
xlab="OR",ylab="",yaxt="n",log="x") # Marco del gráfico

abline(v=1,lty=2) # Línea vertical en x=1
for (i in 1:n){ # Gráfico Forest-plot
segments(OR[i,1],i,OR[i,3],i)
points(OR[i,2],i)
text(OR[i,3]+0.1,i,rownames(OR)[i],adj=0)
}
}
```