



Departamento de Estadística
Universidad Carlos III de Madrid

BIOESTADISTICA (55 - 10536)

Variables de confusión y de modificación

CONCEPTOS CLAVE

- 1) Diferenciar e identificar variables de confusión y de modificación.
- 2) Importancia de las variables de confusión es la estimación de relaciones causales.
- 3) Importancia de la modificación del efecto (interacción) en el estudio de los efectos de factores de riesgo sobre la salud.
- 4) Métodos para controlar adecuadamente las variables de confusión y modificadoras del efecto.



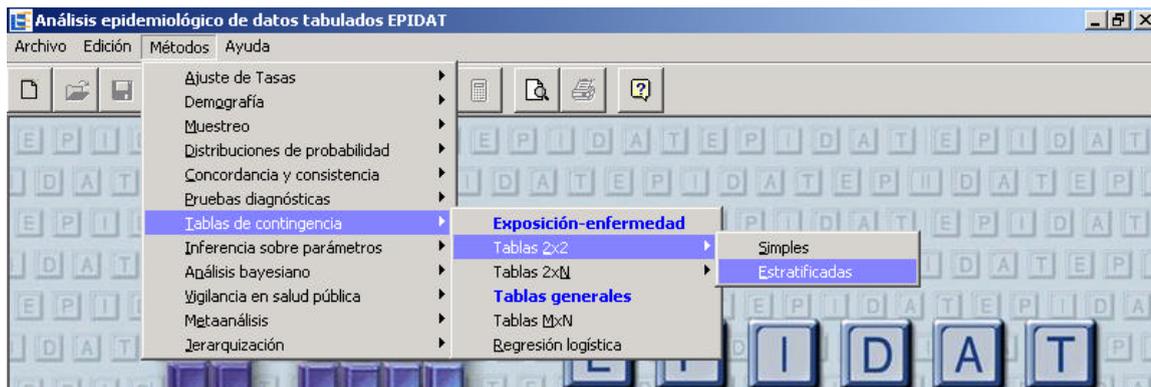
1. EVALUANDO MODIFICACION DEL EFECTO

Volvamos al Ejemplo comentado en el Tema 5, sobre los estudios de casos y controles, donde se seleccionaba una muestra aleatoria de controles estratificados por la variable sexos, donde se obtenían los resultados siguientes:

	Hombres		Mujeres		Totales	
	Exp.	No Exp.	Exp.	No Exp.	Exp.	No Exp.
Casos	999	20	111	180	1110	200
Controles	916	103	29	262	945	365
Totales	1915	123	140	442	2055	565

Vamos a presentar el ejemplo con el análisis completo, evaluando el posible efecto modificador y/o confusor de la variable sexo.

Recordemos que con EpiDat obteníamos:



Tablas de contingencia : Tablas 2x2 estratificadas

Origen de datos | Resultados

Tipo de estudio

Transversal

Cohortes

Caso-control

Nivel de confianza (%)

95,0

Número de estratos

2

Estrato	Expuestos		No expuestos	
	Casos (a)	Controles (b)	Casos (c)	Controles (d)
1	999	916	20	103
2	111	29	180	262

[1] Tablas de contingencia : Tablas 2x2 estratificadas

Tipo de estudio : Caso-control, Número de estratos: 2, Nivel de confianza: 95,0%

Tabla global

	Casos	Controles	Total	
Expuestos	1110	945	2055	
No expuestos	200	365	565	
Total	1310	1310	2620	

ODDS RATIO (OR)

Estrato	OR	IC (95,0%)	
1	5,616648	3,450400	9,142923 (Wolf)
2	5,571264	3,550126	8,743065 (Wolf)
Cruda	2,143651	1,767362	2,600055 (Wolf)
Combinada (M-H)	5,593982	4,014059	7,795757
Ponderada	5,592142	4,016968	7,784989

Prueba de homogeneidad

	Ji-cuadrado	gl	Valor p
Combinada (M-H)	0,0006	1	0,9808
Ponderada	0,0006	1	0,9809

PRUEBA DE ASOCIACIÓN DE MANTEL-HAENSZEL

	Ji-cuadrado	gl	Valor p
	122,5582	1	0,0000

Se observa (resaltado en rojo) que los resultados en términos de Razón de Odds, son muy similares entre los dos estratos $OR_H=5,61$, y $OR_M=5,57$, donde el riesgo de desarrollar la enfermedad es 5 veces mayor en los expuestos que en los no expuestos al factor de exposición.

A continuación, la prueba de homogeneidad (también resaltada en rojo) permite comparar estadísticamente si las OR por estratos son similares. En este ejemplo, la prueba de homogeneidad permite comprobar si $H_0: OR_H = OR_M$, cuyo resultado en términos de significación estadística nos permite concluir que hay evidencias suficientes para aceptar la hipótesis nula ($p=0,9808$).

Así pues, la variable sexo NO modifica el efecto del factor de exposición entre casos y controles.

Recordemos que la modificación del efecto se presenta cuando la estimación del riesgo, por ejemplo la OR, difiere entre estratos definidos por una tercera variable, es decir que la presencia o diferentes valores de esta tercera variable modifican el efecto de la exposición sobre la enfermedad. El fenómeno de la modificación del efecto hay que describirlo siempre, ya que forma parte del propio efecto de la exposición. Es decir, que en caso de existir evidencias que nos permitan rechazar la H_0 de homogeneidad de efectos, los resultados siempre deberán presentarse de forma estratificada para cada uno de los niveles de la variable modificadora del efecto. En términos estadísticos, la modificación del efecto se define como la interacción entre variables explicativas.

2. AJUSTANDO CONFUSION

La estimación estratificada presenta la limitación de tener un menor poder estadístico, al estar basada en menos datos que la estimación total. Así cuando no hay evidencias de que el efecto de la factor de exposición varía entre estratos de una tercera variable potencialmente modificadora del efecto, entonces la estimación del efecto puede facilitarse para el total del conjunto de datos disponible, aunque evaluando el potencial efecto confusor de la tercera variable.

Volvamos a los resultados del ejemplo anterior con EpiDat. Una vez concluido que los efectos son homogéneos entre ambos sexos, pasamos a evaluar si dicha variable tiene un efecto confusor en la relación entre el estado de salud y el factor de exposición:

```
[ 1] Tablas de contingencia : Tablas 2x2 estratificadas

Tipo de estudio   : Caso-control, Número de estratos: 2, Nivel de confianza: 95,0%

Tabla global
-----
                Casos      Controles      Total
-----
Expuestos        1110         945         2055
No expuestos     200          365         565
-----
Total            1310         1310         2620
```

ODDS RATIO (OR)				
Estrato	OR	IC (95,0%)		
1	5,616648	3,450400	9,142923	(Woolf)
2	5,571264	3,550126	8,743065	(Woolf)
Cruda	2,143651	1,767362	2,600055	(Woolf)
Combinada (M-H)	5,593982	4,014059	7,795757	
Ponderada	5,592142	4,016968	7,784989	
Prueba de homogeneidad				
	Ji-cuadrado	gl	Valor p	
Combinada (M-H)	0,0006	1	0,9808	
Ponderada	0,0006	1	0,9809	
PRUEBA DE ASOCIACIÓN DE MANTEL-HAENSZEL				
	Ji-cuadrado	gl	Valor p	
	122,5582	1	0,0000	

Se observa (resaltado en azul) que el resultado sin tener en cuenta la variable sexo ($OR_{cruda}=2,19$), varía sustancialmente del resultado ajustando por dicha variable, a través del método de Mantel-Haenszel explicado en el Tema 5 ($OR_{M-H}=5,59$).

Dado que el método de Mantel-Haenszel proporciona una estimación insesgada de la OR de la población de referencia, podemos cuantificar la magnitud del sesgo entre las dos estimaciones en términos porcentuales;

$$((OR_{M-H}/OR_{cruda})-1) \times 100\% = ((5,59/2,19)-1) \times 100\% = 155\%$$

Es decir, el sesgo de confusión debido a la variable sexo es de un 155% (!). Con lo cual, el resultado que deberíamos considerar es aquel que ajusta de forma adecuada por dicha variable confusora: $OR_{M-H}=5,59$, es decir los pacientes expuestos tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad 5 veces superior que los pacientes no expuestos al factor de exposición.

- * Por convención, en la mayoría de textos y artículos científicos se considera como variable confusora, desde el punto de vista estadístico (aparte de las condiciones descritas en los materiales del Tema 8), aquella variable que produce un sesgo de confusión (al comparar OR_{M-H} vs. OR_{cruda}) superior al 10%.

3. OTRO EJEMPLO

Se desea estudiar el efecto de un factor de exposición sobre la enfermedad, a partir de un estudio de casos y controles, evaluando el potencial efecto confusor y/o modificador de la obesidad. Para ello se obtienen los siguientes datos:

		Enfermos	No enfermos
Obesos	Expuestos	450	295
	No expuestos	78	234
No obesos	Expuestos	660	650
	No expuestos	122	131

Con EpiDat:

The screenshot shows the EpiDat software interface with the title "Tablas de contingencia : Tablas 2x2 estratificadas". The "Resultados" tab is active. Under "Tipo de estudio", "Caso-control" is selected. The "Nivel de confianza (%)" is set to 95,0 and the "Número de estratos" is 2. The main table displays the following data:

Estrato	Expuestos		No expuestos	
	Casos (a)	Controles (b)	Casos (c)	Controles (d)
1	450	295	78	234
2	660	650	122	131

[1] Tablas de contingencia : Tablas 2x2 estratificadas

Tipo de estudio : Caso-control
 Número de estratos: 2
 Nivel de confianza: 95,0%

Tabla global

	Casos	Controles	Total
Expuestos	1110	945	2055
No expuestos	200	365	565
Total	1310	1310	2620

ODDS RATIO (OR)

Estrato	OR	IC (95,0%)		
1	4,576271	3,406028	6,148587	(Woolf)
2	1,090290	0,832858	1,427293	(Woolf)
Cruda	2,143651	1,767362	2,600055	(Woolf)
Combinada (M-H)	2,136934	1,763730	2,589109	
Ponderada	2,091227	1,713851	2,551698	

Prueba de homogeneidad

	Ji-cuadrado	gl	Valor p
Combinada (M-H)	49,5193	1	0,0000
Ponderada	49,4739	1	0,0000

PRUEBA DE ASOCIACIÓN DE MANTEL-HAENSZEL

Ji-cuadrado	gl	Valor p
62,8759	1	0,0000

En primer lugar evaluamos el posible efecto modificador de la obesidad: se observa que los resultados son distintos entre los dos estratos $OR_{obesos}=4,57$, y $OR_{no-obesos}=1,09$. Asimismo la prueba de homogeneidad, que permite comparar estadísticamente si las OR por estratos son similares $H_0: OR_{obesos} = OR_{no-obesos}$, nos permite concluir que hay evidencias suficientes para rechazar la hipótesis nula ($p=0,000$).

Así pues, la variable obesidad SI modifica el efecto del factor de exposición sobre la enfermedad, y debemos describir los resultados estratificando en función de dicha variable modificadora:

Entre los pacientes obesos, aquellos que han estado expuestos al factor de exposición tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad más de 4 veces superior que los pacientes no expuestos al factor de exposición ($OR_{obesos}=4,57$).

Mientras que entre los pacientes no obesos, aquellos que han estado expuestos al factor de exposición tienen un riesgo similar de desarrollar la enfermedad que los pacientes no expuestos al factor de exposición ($OR_{no-obesos}=1,09$).

Dado que la obesidad es una variable modificadora del efecto, y hemos descrito los resultados según los niveles de obesidad, ya no es necesario ajustar la confusión.