

¿Qué es una variable modificadora del efecto?



Jokin de Irala, Miguel Ángel Martínez-González y Francisco Guillén Grima*

Unidad de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

*Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona.

El concepto de modificación del efecto (interacción) se debe a Miettinen¹ y es importante porque, al igual que ocurre con el de confusión, la adecuada comprensión de este fenómeno determinará una interpretación correcta de los resultados de los estudios que se publican en la bibliografía científica. Su descripción ha sido objeto de polémica fundamentalmente porque puede definirse desde distintos puntos de vista². Es un concepto complejo que debe distinguirse claramente de la confusión, ya que su identificación determinará una actitud radicalmente opuesta por parte del investigador: así como en presencia de confusión el objetivo es eliminar una distorsión de la medida de asociación objeto de la investigación, ante la presencia de interacción el objetivo es describir mejor un fenómeno, una riqueza existente en los datos. A continuación, y con la ayuda de ejemplos, describimos el fenómeno de modificación del efecto para compararlo finalmente con el de confusión.

Concepto

Se habla de interacción biológica entre dos o más factores causales cuando existe una interdependencia entre sus 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 incidencia esperable de sus efectos individuales³. Observemos los datos ficticios de la figura 1. En este ejemplo, la incidencia basal de enfermedad es la incidencia en la población no expuesta ni al factor A ni al factor B, y corresponde a una incidencia acumulada del 3,0%. La incidencia de enfermedad en personas expuestas al factor A, pero no al factor B, es del 9,0%, y la incidencia de enfermedad en personas expuestas a B, pero sin exposición al factor A, es del 15,0%. ¿Cuál sería la incidencia esperable en sujetos expuestos a ambos factores (valor de la casilla inferior derecha)? La respuesta depende del modelo biológico que consideremos para la exposición conjunta a varios factores. Si asumimos que, en presencia de las dos exposiciones, los efectos de cada factor se suman, hablaríamos de un modelo «aditivo» y cabría seguir el razonamiento siguiente para hallar la incidencia atribuible a la exposición conjunta a los dos factores (fig. 2). Si la exposición al factor

A añade un 6% a la incidencia basal de sujetos sin dicha exposición, cabe esperar que los sujetos que presentan una incidencia acumulada del 15,0%, atribuible a la exposición al factor B, vean incrementar en un 6% su incidencia al estar expuestos también al factor A, y el valor de la exposición conjunta sería de un 21,0% (panel izquierdo de la fig. 2). Visto de otro modo (panel derecho de la fig. 2), si la exposición al factor B añade un 12% a la incidencia basal de sujetos sin dicha exposición, cabe esperar que los sujetos que presentan una incidencia del 9,0% atribuible a la exposición al factor A vean incrementar en un 12% su incidencia al estar expuestos a ambos factores. Siguiendo con este ejemplo, si halláramos una incidencia diferente del 21% (p. ej., del 30%), hablaríamos de interacción positiva, porque la incidencia de enfermedad atribuible al conjunto de factores causales (30%) sería superior (en la escala aditiva) a la incidencia esperable de sus efectos individuales (21%).

		Factor A	
		No	Sí
Factor B	No	3,0%	9,0%
	Sí	15,0%	(?)

Fig. 1. Incidencia de una enfermedad (%) en función de la exposición a dos factores A y B. (Adaptada de Gordis³.)

Palabras clave: Análisis multivariante. Confusión. Epidemiología. Interacción. Método epidemiológico. Modificación del efecto.

Key words: Confounding. Effect modifier. Epidemiology. Interaction. Methods. Multivariate analysis.

Correspondencia: Prof. J. de Irala.
Unidad de Epidemiología y Salud Pública.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
Irunlarrea, 1. 31008 Pamplona. Navarra.
Correo electrónico: jdeirala@unav.es

Recibido el 14-2-2001; aceptado para su publicación el 23-3-2001
Med Clin (Barc) 2001; 117: 297-302

		Factor A		
		No	Sí	
Factor B	No	3,0%	9,0%	+6
	Sí	15,0%	(?)	+6 = 21

		Factor A		
		No	Sí	
Factor B	No	3,0%	9,0%	+12
	Sí	15,0%	(?)	+12 = 21

Fig. 2. Modificación del efecto aditivo. Efecto aditivo de A y B. (Adaptada de Gordis³.)

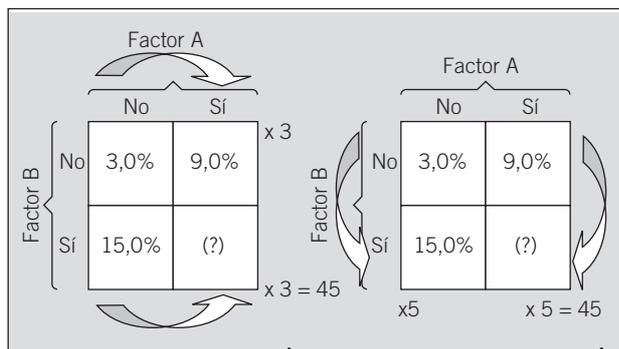


Fig. 3. Modificación del efecto multiplicativo. Efecto multiplicativo de A y B. (Adaptada de Gordis².)

Si asumimos que en presencia de dos exposiciones los efectos de cada factor se multiplican, hablaríamos de un modelo «multiplicativo», y cabría seguir otro razonamiento para hallar la incidencia atribuible a la exposición conjunta a ambos factores (fig. 3).

Si la exposición al factor A multiplica por 3 la incidencia basal de sujetos sin dicha exposición, cabe esperar que los sujetos que presentan una incidencia del 15,0% atribuible a la exposición al factor B vean multiplicarse por 3 dicha incidencia al estar expuestos también al factor A, y el valor de la incidencia ante una exposición a ambos factores sería del 45% (panel izquierdo de la fig. 3).

Visto de otro modo, si la exposición al factor B multiplica por 5 la incidencia basal de sujetos sin dicha exposición, cabe esperar que los sujetos que presentan una incidencia del 9,0% atribuible a la exposición al factor A vean multiplicarse por 5 su incidencia al estar expuestos también al factor B, y el valor de la incidencia ante una exposición a ambos factores sería del 45% (panel derecho de la figura 3).

Si halláramos un valor diferente del 45% (p. ej., del 60%), hablaríamos de interacción multiplicativa, porque la incidencia de enfermedad atribuible a ambos factores causales (60%) sería superior (en la escala multiplicativa) a la incidencia esperable de sus efectos individuales (45%).

De este ejemplo deducimos dos características importantes del concepto de modificación del efecto:

1. A partir de una misma base de datos se puede llegar a concluir que hay modificación del efecto o que no la hay, según la escala escogida (escala aditiva o multiplicativa) para valorar el fenómeno.

2. Cuando se describe una modificación del efecto, es preciso especificar la escala en la cual se mide dicho efecto: se hablaría entonces de desviación de la *aditividad* (valorando efectos *absolutos* como diferencias de riesgos) o *multiplicatividad* (valorando efectos *relativos* como razones de tasas o riesgos relativos).

Siguiendo el modelo causal de Rothman y Greenland², diríamos que hay interacción entre los componentes de una misma causa suficiente. Por ejemplo, habría interacción entre las causas componentes A y B en la figura 4 y ambas tienen que estar presentes (aunque no sea necesariamente de forma simultánea en el tiempo) para que se produzca la enfermedad por la causa suficiente I. Decimos que ambas causas componentes son coparticipes de una misma causa suficiente².

Supongamos que el 60% de los casos de una enfermedad son atribuibles a la causa suficiente I y que las causas II y III fueran responsables de un 30 y un 10% de casos, respectivamente (fig. 4). Se deduce entonces que la propor-

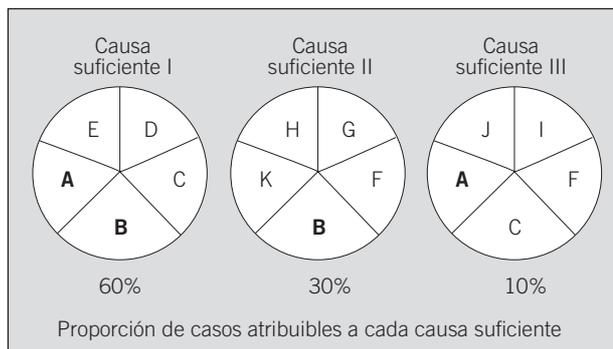


Fig. 4. Modelo determinista modificado. (Adaptada de Rothman y Greenland².)

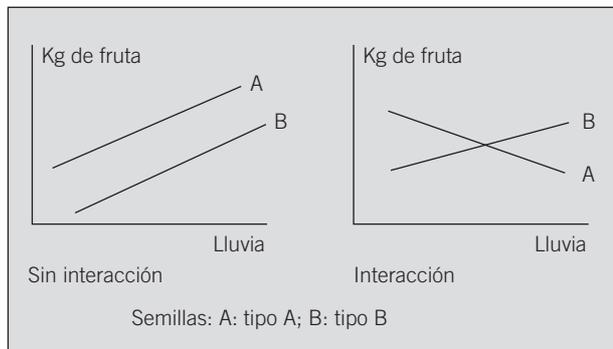


Fig. 5. Ejemplo ficticio de modificación del efecto.

ción de enfermedad atribuible a la exposición al factor A, pero no al B, sería del 10%, y del mismo modo la proporción de enfermedad atribuible a la exposición al factor B pero no al A sería del 30%. Sin embargo, la proporción de enfermedad atribuible a la exposición conjunta a ambos factores sería del 100% (60% + 30% + 10%).

En la figura 5 se representa de modo gráfico el fenómeno de interacción. Cada gráfica representa la producción hipotética de fruta obtenida con dos semillas y en diferentes condiciones de lluvia. En el caso de ausencia de interacción (panel izquierdo de la fig. 5), observamos que la semilla A produce siempre una mayor cantidad de frutas en cualquier condición de lluvia, es decir, independientemente de la cantidad de lluvia. Del mismo modo, podemos afirmar que la magnitud del aumento de kilogramos de fruta que se asocia al aumento de lluvia tiene siempre el mismo valor independientemente del tipo de semilla utilizado (misma pendiente en ambas rectas). Se dice típicamente, cuando no hay interacción, que podemos describir el efecto de cada variable con independencia de las otras. No necesitamos saber la cantidad de lluvia para poder aconsejar en este ejemplo que se use la semilla A.

Sin embargo, en presencia de interacción (panel derecho de la fig. 5), para saber qué semilla produce la mayor cantidad de fruta, es preciso considerar la cantidad de lluvia: con poca lluvia, la semilla A es mejor, y con lluvia abundante, la semilla B es preferible. En este caso, no es posible estimar el efecto de una variable (semilla) sin conocer previamente el valor de la otra (lluvia), dado que los efectos de una variable dependen siempre de los valores que toma la otra, porque existe una modificación del efecto (interacción) entre ambas. Cuando la presencia de un factor aumenta el efecto de otro decimos que ambos tienen un efecto sinérgico. Una interac-

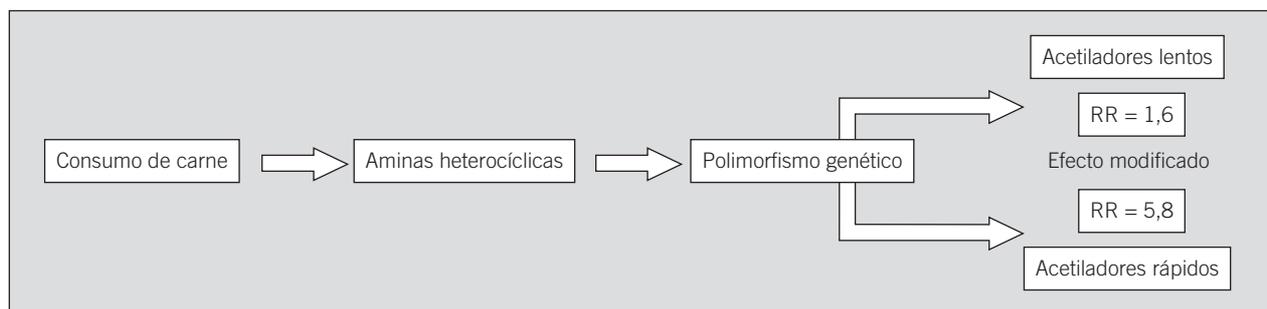


Fig. 6. Modificación del efecto entre medio ambiente y polimorfismos genéticos. RR: riesgo relativo.

ción será «cuantitativa» cuando sólo cambia la magnitud de los efectos. Por el contrario, cuando la presencia de un factor reduce, elimina o invierte el efecto de otra variable hablamos de antagonismo. En este caso, se habla de interacción «cualitativa» cuando lo que cambia es el sentido de la asociación de modo que, por ejemplo, el efecto sería protector en unos subgrupos y perjudicial en otros⁴.

Algunos ejemplos, cada vez mejor estudiados, de modificación del efecto en epidemiología son los concernientes a interacciones entre el medio ambiente y los genes. Por ejemplo, se llama la atención sobre una posible interacción entre el polimorfismo de los genes responsables de las enzimas (N-acetiltransferasas) que transforman las aminas heterocíclicas, producidas al cocinar las proteínas animales como la carne roja, en sustancias cancerígenas⁵. Por polimorfismo, se entiende que existen combinaciones diferentes de alelos que dividen a la población, en este caso, en acetiladores lentos o rápidos según qué combinación de estos alelos posean. En uno de los estudios revisados por Brockton et al⁵, se observó, de hecho, que la asociación entre el consumo de carne roja y el cáncer de colon en varones de 60 años era mayor en los acetiladores rápidos que en los lentos. El riesgo relativo de cáncer de colon asociado al consumo de más de una ración de carne roja al día, en comparación con el consumo menor que la mitad de una ración al día, se modificaba de 1,6 en acetiladores lentos a 5,8 en acetiladores rápidos (fig. 6)⁶.

La interacción entre polimorfismo genético y tabaquismo en mujeres posmenopáusicas también ha sido descrita por Morabia et al⁷ modificándose así el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, los estudios sobre polimorfismo genético, además de contener diferencias metodológicas entre ellos, presentan con frecuencia el inconveniente de la falta de potencia para detectar el fenómeno de modificación del efecto, de modo que la interacción es a veces difícil de confirmar cuando se realizan revisiones extensas⁴.

Identificación

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».

En un ejemplo descrito por Rothman y Greenland² sobre las asociaciones entre el tabaco, el asbesto y la densidad de incidencia (tasa) del cáncer de pulmón, se puede valorar la

modificación del efecto tanto en la escala aditiva como en la multiplicativa. En la tabla 1, se presentan las tasas de cáncer de pulmón por 100.000 personas-años de observación y según el perfil de exposición a cada uno de los dos factores de riesgo.

El efecto absoluto del tabaco (diferencia de tasas de cáncer entre fumadores y no fumadores) se puede calcular en ambos grupos de exposición al asbesto (análisis del efecto del tabaco por subgrupos de exposición al asbesto):

Expuestos al asbesto: $(50/100.000 \text{ años}^{-1}) - (5/100.000 \text{ años}^{-1}) = 45/100.000 \text{ años}^{-1}$.

No expuestos: $(10/100.000 \text{ años}^{-1}) - (1/100.000 \text{ años}^{-1}) = 9/100.000 \text{ años}^{-1}$.

En este caso diríamos que existe una desviación de la aditividad de las diferencias de tasas porque dichas diferencias son heterogéneas en cada estrato de exposición al asbesto. El efecto absoluto del tabaco es 5 veces mayor en sujetos expuestos al asbesto.

El efecto relativo del tabaco (razón entre densidades de incidencia de cáncer en fumadores y la tasa en no fumadores) también se puede calcular en ambos grupos de exposición al asbesto.

Expuestos al asbesto: $(50/100.000 \text{ años}^{-1}) / (5/100.000 \text{ años}^{-1}) = 10$.

No expuestos: $(10/100.000 \text{ años}^{-1}) / (1/100.000 \text{ años}^{-1}) = 10$.

Llama la atención que, en este mismo ejemplo, no existe una desviación de la multiplicatividad de las razones de tasas porque dichas medidas relativas son homogéneas, tienen el mismo valor, en cada estrato de exposición al asbesto. El efecto relativo (en la escala multiplicativa) del tabaco es el mismo en cada grupo de exposición al asbesto.

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*⁸, 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 valoraría introduciendo, en el modelo, una variable que representase el producto entre ellas. La significación estadística de dicho término y, sobre todo, la magnitud de la modificación identificada determinarán que hablemos o no de desviación de la multiplicatividad del

TABLA 1

Modificación del efecto del tabaco por la exposición al asbesto

Fumador	Exposición al asbesto	
	No	Sí
No	1	5
Sí	10	50

Densidades de incidencia del cáncer de pulmón: casos por 100.000 personas-año.

efecto correspondiente a estas variables^{9,10}. En el ejemplo que nos ocupa, el término que representa el producto entre las exposiciones al tabaco y al asbesto no sería, de hecho, significativo en el modelo multivariable, pero lo más importante es que las razones de tasas del efecto del tabaco coinciden en los dos estratos de exposición al asbesto. Diríamos que «el asbesto no modifica las razones de tasas de cáncer atribuible al tabaco».

De este ejemplo podemos deducir otras características de la modificación del efecto (interacción):

1. Cuando hay modificación de un efecto (sea absoluto o relativo), no es correcto hablar del efecto de una exposición sin tener en cuenta (sin conocer) el valor de la otra variable o el estrato de la otra variable en el que se valora dicho efecto.

2. La identificación de una interacción puede tener consecuencias importantes al planificar medidas preventivas en salud pública. Por ejemplo, la identificación de una interacción entre el consumo de ácido fólico y el consumo de alcohol, al evaluar el posible papel protector de los suplementos de ácido fólico frente al cáncer de mama, llevó a los investigadores de un estudio a deducir que el papel protector de este micronutriente frente al cáncer de mama era más importante en mujeres que consumían al menos 15 g/día de alcohol, con lo que se señalaba la mayor importancia de la prevención con suplementos de ácido fólico en dichas mujeres¹¹.

En cuanto a la existencia de modificación del efecto entre medio ambiente y genotipo o entre diferentes genotipos, en la actualidad se utilizan, con frecuencia, los estudios «caso y caso» (*case only studies*^{12,13}). Estos estudios se basan solamente en sujetos que padecen una enfermedad (casos) para valorar la interacción entre el medio ambiente y el genotipo, es decir, no utilizan un grupo de comparación de sujetos sanos.

Las incertidumbres que a veces provoca el hallazgo de interacciones significativas en un análisis de datos, por ejemplo, la pregunta sobre la pertinencia de dar un significado biológico a un hallazgo analítico, se pueden compensar con la búsqueda de su reproducibilidad, tanto en el tiempo en un mismo estudio como en diferentes estudios¹⁴. Por ejemplo, Hunter et al¹⁵ hallaron que la edad del primer parto modificaba el riesgo relativo de cáncer de mama atribuible a la ingestión de grasas, a pesar de que no existía una asociación significativa entre la exposición a las grasas en la dieta y el cáncer de mama. Este resultado dudoso no se pudo reproducir en el análisis de otros siete estudios de cohortes similares.

La búsqueda del fenómeno de interacción puede presentar diversas ventajas¹⁶:

- Mejora de la predicción del modelo: un análisis que incluye la valoración de la interacción permite una mejor descripción de la variación de la incidencia en función de factores de riesgo, en comparación con una estimación media del riesgo para ese conjunto de factores de riesgo. De no detectar una interacción que en realidad existe, invariablemente se obtendrían subestimaciones del riesgo en algunos sujetos y sobrestimaciones en otros.

- Mejora la planificación de intervenciones en salud pública: las intervenciones en salud pública pueden ser más interesantes, por ejemplo, en sujetos con ambos factores de riesgo que en aquellos con uno de los dos factores de riesgo. En otras ocasiones, la eliminación de un factor de riesgo puede ser suficiente. Estas consideraciones sólo son posibles en presencia de modificación del efecto.

Así mismo, algunos análisis de subgrupos tienen utilidad y deben realizarse porque la ausencia de interacción se puede utilizar a veces como una ayuda para cuestionar una asociación causal. Por ejemplo, si la vitamina A redujera el riesgo de cáncer de mama, el efecto protector de suplementos de vitamina A debería ser mayor en personas con consumo bajo de estas vitaminas en su dieta¹⁷. Del mismo modo, si la obesidad aumentara el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas a través del incremento de los estrógenos, el efecto debería ser mayor en mujeres que nunca se han sometido a una terapia hormonal sustitutiva¹⁸.

Estimación de las medidas de asociación en presencia de modificadores del efecto

A diferencia del fenómeno de confusión, que es un error o distorsión que se debe controlar y corregir, el fenómeno de interacción no debe «controlarse», sino que debe ser descrito, del modo más exhaustivo y comprensible que sea posible, porque constituye una riqueza de los datos con posibles consecuencias para intervenciones terapéuticas o de promoción de salud.

Es importante describir el fenómeno de interacción con exactitud; para ello se presentan los diferentes efectos (absolutos o relativos) de una variable, generalmente la variable de interés, en cada estrato de la otra variable con la que existe la interacción. La estimación de las medidas del efecto en cada subgrupo no es sencilla, y menos cuando se pretende realizarla ajustando por otras variables¹⁹⁻²². Es preciso recordar que prácticamente ningún programa informático de análisis de bases de datos ofrece estos resultados automáticamente, de modo que no es correcto interpretar directamente los coeficientes de un modelo en presencia de interacción^{19,22}. Por fortuna se han propuesto recientemente alternativas más sencillas para realizar dichas estimaciones²³.

Presentación de las medidas de asociación en presencia de modificadores del efecto

La modificación del efecto o interacción no es sencilla de presentar en la bibliografía científica, resultando necesario, a menudo, la complementariedad entre tablas y gráficas para que la naturaleza del fenómeno quede mejor plasmada. En un estudio realizado por Must et al²⁴ para valorar el efecto del sobrepeso y la obesidad sobre la prevalencia de una serie de enfermedades, los autores identificaron que la edad modificaba la razón de prevalencia de muchas enfermedades concomitantes asociadas al sobrepeso y la obesidad.

Estos resultados se presentaron en forma de análisis por subgrupos de edad y en una tabla como la que sigue a continuación (tabla 2).

Del examen de los resultados de la tabla 2 puede deducirse:

- Que la prevalencia de 5 enfermedades (diabetes tipo 2, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad coronaria, hipercolesterolemia e hipertensión) es mayor en personas con sobrepeso u obesas que en personas con índices de masa corporal normales.

- Que la edad modifica la razón de prevalencia de 4 enfermedades (diabetes tipo 2, enfermedad de la vesícula biliar, hipercolesterolemia e hipertensión), en el sentido de que dichas razones de prevalencias son mayores en sujetos menores de 55 años. Por ejemplo, en los menores de 55 años,

la razón de prevalencia de la diabetes tipo 2 se multiplica por 3,8 en personas con sobrepeso, mientras que la obesidad sólo multiplica por 1,8 esta prevalencia en personas con 55 años o más.

– Al no existir una modificación de la razón de prevalencias de la enfermedad coronaria tanto en personas con sobrepeso como en obesos, los autores presentaron un solo valor de razón de prevalencias (no dos como para las demás enfermedades). En la tabla 2, se han repetido los valores en los grupos de edad para la enfermedad coronaria a fin de subrayar el hecho de que las razones de prevalencia no están modificadas por la edad en este caso.

También es necesario simplificar esta información (en realidad sería una información complementaria) describiéndola con la ayuda de gráficas (p. ej., las gráficas que representan tres dimensiones diferentes sobre una misma superficie plana), o bien gráficas que resuman las medidas de asociación y sus intervalos de confianza en los análisis de subgrupos.

En un estudio que valoraba los factores de riesgo de fracturas de cadera en mujeres, los autores representaron la interacción entre la densidad ósea del calcáneo y el número de factores de riesgo que presentaban los sujetos en una gráfica tridimensional (los factores de riesgo incluían, entre otros, los cambios de peso, la toma de suplementos de calcio o de medicamentos, el tabaco y la cafeína [fig. 7]²⁵).

Aparte de la facilidad de valorar el efecto en diferentes subgrupos, este tipo de gráfico presenta la ventaja de poder valorar tanto los efectos absolutos como los relativos, teniendo en cuenta tres dimensiones simultáneamente (tres variables) (fig. 7).

Por ejemplo, llama la atención que el efecto absoluto (escala aditiva) de presentar 5 factores de riesgo respecto a quienes presentan dos o menos, en mujeres con densidad ósea baja del calcáneo, es de 24,7 (27,3-2,6), mientras que este mismo efecto absoluto, en mujeres con alta densidad ósea del calcáneo, es de 8,3 (9,4-1,1). La densidad ósea modifica el efecto absoluto de presentar 5 factores de riesgo respecto a quienes presentan dos o menos (el efecto absoluto es tres veces mayor con densidades óseas bajas).

En un estudio que realizamos para valorar la influencia de la infección nosocomial sobre la mortalidad en unidades de cui-

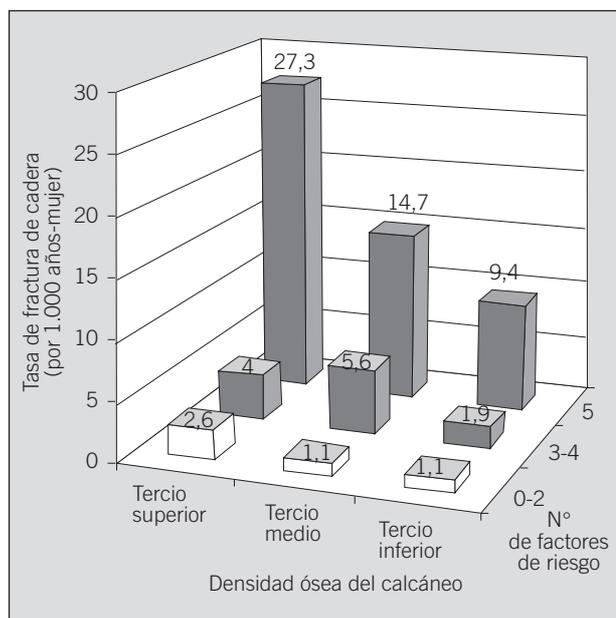


Fig. 7. Ejemplo de representación gráfica para describir la modificación del efecto. (Adaptada de Cummings et al²⁵.)

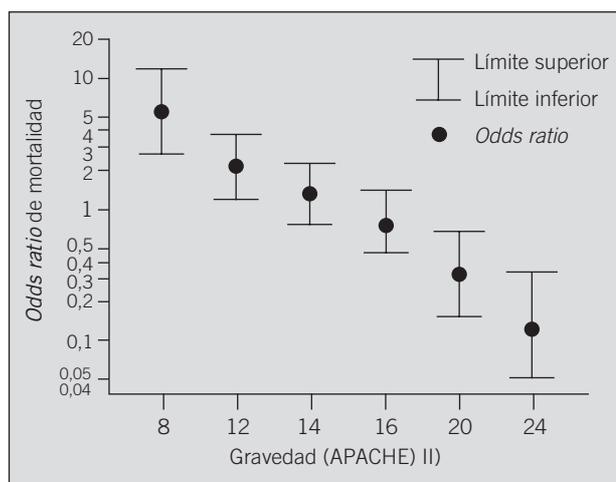


Fig. 8. Ejemplo de representación de odds ratios y sus intervalos de confianza del 95% en presencia de modificación del efecto de la infección nosocomial sobre la mortalidad, producido por la gravedad del paciente. (Adaptada de Díaz Molina et al²⁶.)

TABLA 2

Selección de enfermedades asociadas al sobrepeso y a la obesidad

Asociación con enfermedades	Sobrepeso Razones de prevalencia (IC del 95%)*	Obesidad Razones de prevalencia (IC del 95%)*
Diabetes tipo 2		
< 55 años	3,82 (1,75-8,21)	2,49 (1,01-6,12)
≥ 55 años	1,81 (1,41-2,31)	2,19 (1,56-3,01)
Enfermedad de la vesícula biliar		
< 55 años	1,94 (1,21-3,00)	2,56 (1,62-4,02)
≥ 55 años	1,34 (1,04-1,70)	2,02 (1,58-2,53)
Enfermedad coronaria		
< 55 años	1,30 (0,97-1,71)	1,58 (1,19-2,10)
≥ 55 años	1,30 (0,97-1,71)	1,58 (1,19-2,10)
Hipercolesterolemia		
< 55 años	1,90 (1,58-2,25)	1,67 (1,34-2,04)
≥ 55 años	1,23 (1,11-1,35)	1,10 (0,95-1,25)
Hipertensión arterial		
< 55 años	1,65 (1,23-2,18)	3,22 (2,56-3,98)
≥ 55 años	1,16 (1,06-1,25)	1,24 (1,15-1,32)

Datos parciales adaptados de Must et al²⁴. Razones de prevalencia de una selección de enfermedades asociadas al sobrepeso y la obesidad en mujeres (Must et al²⁴). Datos ajustados por grupo étnico y tabaco. IC: intervalo de confianza. *Grupo de referencia: sujetos con índice de masa corporal (IMC) < 25.

dados intensivos (UCI), identificamos una interacción multiplicativa antagónica entre la infección nosocomial y la gravedad de los pacientes, y esta modificación de la odds ratio de mortalidad en los estratos de gravedad medida por el índice APACHE II se podría representar como en la figura 8²⁶.

La interpretación visual es evidente: la infección nosocomial estaba asociada a un mayor riesgo de mortalidad en las UCI, pero la magnitud de esta asociación disminuía a medida que aumentaba la gravedad del paciente hasta aparecer como si fuera protector entre pacientes con mayor gravedad. Simplificando, podría decirse que el peor estado general del paciente acababa «compiendo» con la infección nosocomial para causarle la muerte.

Es importante hacer la distinción clara entre el fenómeno de «confusión» y el de «interacción». Presentamos los aspectos

TABLA 3

Características de las variables de confusión y de los modificadores del efecto

Características	Confusión	Interacción
Significado biológico	No corresponde a un fenómeno biológico Es una distorsión de la asociación entre una exposición y un desenlace debido a una tercera variable que es el factor de confusión	Puede corresponder a un fenómeno biológico, sobre todo cuando existe una modificación de la aditividad de las medidas de efecto Corresponde al cambio del verdadero valor de la asociación entre una exposición y un desenlace, en los diversos niveles de una tercera variable que es la «modificadora del efecto»
Consecuencia de su presencia	Introduce un error o distorsión en la estimación de la medida de asociación	Enriquece la información que se puede dar de la medida del efecto
Reproducibilidad	No se reproduce necesariamente en el tiempo ni en otros estudios	En el caso de representar un fenómeno biológico, debería reproducirse en el tiempo o en otros estudios
Identificación	Elaboración de gráficas causales (DAG) Comparar asociaciones brutas con un promedio de las ajustadas (Mantel-Haenszel) Análisis estratificado Análisis multivariable+	Análisis del efecto de una variable en subgrupos de la otra Utilizar escalas aditivas y multiplicativas Análisis por subgrupos Análisis multivariable (términos de producto)
Actuación del investigador	Eliminar el efecto de confusión Prevenirlo en el diseño, controlarlo en el análisis, ajustando por cada factor de confusión	Describir en detalle este fenómeno Tablas con medidas del efecto de la exposición separados para cada subgrupo del modificador del efecto Su existencia no depende del diseño del estudio
Metodología analítica	Análisis estratificado, análisis multivariable, ajuste de tasas, otros procedimientos	Estimación manual o automática de medidas de asociación en subgrupos a partir de los datos de un modelo
Presentación científica	Estimación del efecto de la exposición ajustando por los factores de confusión (En todo caso, comparación entre medidas del efecto brutas y ajustadas)	No se puede presentar un solo valor de la medida de efecto. Valores de medidas de asociación en cada subgrupo de interés Ayuda de gráficos para una mejor comprensión

tos más relevantes de cada uno en la tabla 3. En la medida en que un investigador conozca las características de ambos fenómenos, prestará una mayor atención a la hora de diseñar estudios y de analizar los resultados correspondientes y, en consecuencia, podrá interpretar mejor sus hallazgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Miettinen O. Confounding and effect modification. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 350-353.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Washington: Lippincott-Raven, 1998.
- Gordis L. *Epidemiology*. Filadelfia: WB Saunders Company, 1996.
- Cox DR. Interaction. *International Statistical Review* 1984; 52: 1-31.
- Brockton N, Little J, Sharp L, Cotton SC. N-acetyltransferase polymorphisms and colorectal cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 846-861.
- Chen J, Stampfer MJ, Hough HL, García-Closas M, Willett W, Hennekens CH et al. A prospective study of N-acetyltransferase genotype, red meat intake and risk of colorectal cancer. *J Cancer Research* 1998; 58: 3307-3311.
- Morabia A, Bernstein MS, Bouchardi I, Kurtz J, Morris MA. Breast cancer and active and passive smoking: the role of the N-acetyltransferase 2 genotype. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 226-32.
- Martínez-González MA, De Irala-Estévez J, Guillén-Grima F. ¿Qué es una *odds ratio*? (OR). *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 416-422.
- Altman DG, Matthews JNS. Interaction 1: heterogeneity of effects. *Br Med J* 1996; 313: 486.
- Matthews JNS, Altman DG. Interaction 2: heterogeneity of effects. *Br Med J* 1996; 313: 808.
- Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 1632-1637.
- Piegorsch WW, Weinberg CR, Taylor JA. Non-hierarchical logistic models and case-only designs for assessing susceptibility in population-based case-control studies. *Stat Med* 1994; 13: 153-162.

- Weinberg CR, Umbach DM. Choosing a retrospective design to assess joint genetic and environmental contributions to risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 197-203.
- Willett W. *Nutritional Epidemiology*. Nueva York: Oxford University Press, 1998.
- Hunter DJ, Spiegelman D, Van den Brandt APA, Folsom AR, Golbohm RA, Graham S et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast-cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 49-56.
- Thompson WD. Effect modification and limits of biological inference from epidemiologic data. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 22-232.
- Hunter DJ, Manson JA, Colditz G, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH et al. A prospective study of the intake of vitamins C, E and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 1993; 329: 234-440.
- Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 514-527.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. Nueva York: Wiley and Sons, 1989.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology* 1992; 3: 452-456.
- Assmann SF, Hosmer DW, Lemeshow S, Mundt KA. Confidence intervals for measures of interaction. *Epidemiology*. 1996; 7: 286-290.
- De Irala Estévez J, Díaz Molina C, Fernández-Crehuet Navajas R. *Regresión logística aplicada a las ciencias de la salud*. Pamplona: Newbook Ediciones, 1999.
- De Irala-Estévez J, Martínez MA. Sg125: automatic estimation of interaction effects and their confidence intervals. *Stata Technical Bulletin* 2000; 53: 29-31.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Eng J Med* 1995; 332: 767-773.
- Díaz Molina C, Martínez de la Concha D, Salcedo Leal I, Masa Calles J, De Irala Estévez J, Fernández-Crehuet Navajas R. Influencia de la infección nosocomial sobre la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos. *Gac Sanit* 1998; 12: 23-28.