

EDITORIAL

Estrategias para evaluar efectos a partir de covariables como el sexo

Approaches to estimating the impact of covariables like sex

Cristina Fernández Pérez, Olalla Vázquez Cancela

En todo estudio de investigación, experimental u observacional, es preciso evaluar la influencia de terceras variables (covariables) sobre el efecto absoluto o relativo (riesgo relativo, *hazard ratio* u *odds ratio*), objetivo final del proyecto de investigación^{1,2}. El sexo como factor de riesgo no modificable es una de las más estudiadas. En este número de EMERGENCIAS se presentan estudios que identifican resultados peores o diferentes para la mujer frente al hombre³⁻⁵.

El abordaje metodológico debe ser mediante un análisis estratificado, es decir, estudiar el efecto del factor de estudio por las covariables (Figura 1 y Tabla 1). Este análisis permite evaluar si hay modificación o confusión de efecto absoluto o relativo, por categorías de una tercera variable, y seleccionar cómo se construirá el modelo multivariable^{6,7}. La estratificación es un conjunto de categorías de una o varias variables que dan lugar a subconjuntos de unidades agregadas, denominadas estratos. Este procedimiento forma parte del proceso integrado de diagnóstico-intervención-evaluación, que como parte del enfoque epidemiológico del riesgo, es una estrategia útil para obtener un diagnóstico objetivo de acuerdo con el cual identificar y planificar las actividades de prevención y control de las distintas enfermedades. Además, sirve de base para categorizar metodológicamente e integrar áreas geológicas y grupos poblacionales de acuerdo a factores de riesgo⁸.

El proceso sería el siguiente: analizar el efecto global del estudio por estratos de la covariable, en este caso el sexo, calculando el efecto absoluto o relativo para hombres y mujeres. La comparación de los efectos por estratos permite evaluar la modificación de efecto o interacción. Se denomina interacción si el efecto de una variable predictora sobre la variable respuesta difiere en los diferentes estratos de una tercera variable. La variable modificadora de efecto puede ser cualitativa o cuantitativa. Cuando las variables interaccionan, el efecto conjunto es mayor (interacción positiva o sinergia) o menor (interacción negativa o antagonismo) que el esperado. El fenómeno de interacción es real y ocurre en población, y no está originado por el tipo de diseño o el muestreo. La asociación entre variable predictora y respuesta debe ser descrita en cada estrato de la tercera variable, que es la que modifica el efecto de la primera

sobre la segunda. No es un fenómeno que deba ser corregido. Deben informarse de los valores de *odds ratio*, riesgo relativo, etc. que corresponden a cada estrato o subgrupo de interés. Puede corresponder a un fenómeno biológico, pero ello no es una regla y debe tener sentido biológico. Ahora bien, para poder concluir una modificación de efecto es necesario un requerimiento estadístico: el término multiplicativo en el modelo multivariable debe ser significativo.

Si la modificación de efecto no es significativa, entonces se evalúa la posibilidad de que la tercera variable confunda. En la práctica es comparar el efecto univariado (sin presencia de la variable confundidora) con el efecto ajustado (en presencia de la variable confundidora). Este efecto ajustado es la media ponderada del efecto de los estratos, que es el que calculan los modelos

Tabla 1. Simulación de situaciones de mortalidad intrahospitalaria por infarto de miocardio estratificado por sexo

		Efecto relativo			
Univariado		1,60	1,60	1,60	1,60
Estrato hombre		1,59	1,20	1,59	1,20
Estrato mujer		1,61	1,90	1,61	1,90
Ajustado por sexo		1,59	1,59	1,40	1,40
Se concluye	No Interacción No Confusión ^a	Interacción No Confusión ^b	No Interacción Confusión ^c	No Interacción Confusión ^d	Interacción Confusión ^d
Tipo de análisis concluyente	Univariado	Estrato	Ajustado	Estrato	

^aSi comparamos los efectos por estratos concluimos que no se encuentran diferencias relevantes, por lo tanto, la variable sexo no modifica el efecto y si comparamos el univariado con el ajustado (promedio ponderado de estratos) concluimos que no confunde.

^bSi comparamos los efectos por estratos concluimos que se encuentran diferencias relevantes, por lo tanto la variable sexo modifica el efecto y si comparamos el univariado con el ajustado (promedio ponderado de estratos) concluimos que no confunde al cuantificar una diferencia < 10%.

^cSi comparamos los efectos por estratos concluimos que no se encuentran diferencias relevantes, por lo tanto la variable sexo no modifica el efecto y si comparamos el univariado con el ajustado (promedio ponderado de estratos) concluimos que confunde al cuantificar una diferencia > 10% entre ellos.

^dSi comparamos los efectos por estratos concluimos que se encuentran diferencias relevantes, por lo tanto la variable sexo modifica el efecto y si comparamos el univariado con el ajustado (promedio ponderado de estratos) concluimos que confunde al cuantificar una diferencia > 10% entre ellos. En este caso la interacción sería la conclusión del estudio.

Filiación de las autoras: Servicio de Medicina Preventiva del Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela, A Coruña, España. Fundación IMAS.

Contribución de las autoras: Los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia: Cristina Fernández Pérez. Servicio de Medicina Preventiva del Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza. Santiago de Compostela, España.

Correo electrónico: cfernand@alalas.es

Información del artículo: Recibido: 21-6-2022. Aceptado: 21-6-2022. Online: 23-6-2022.

Editor responsable: Óscar Miró.

DOI: 10.5563/s3me/E044.2022

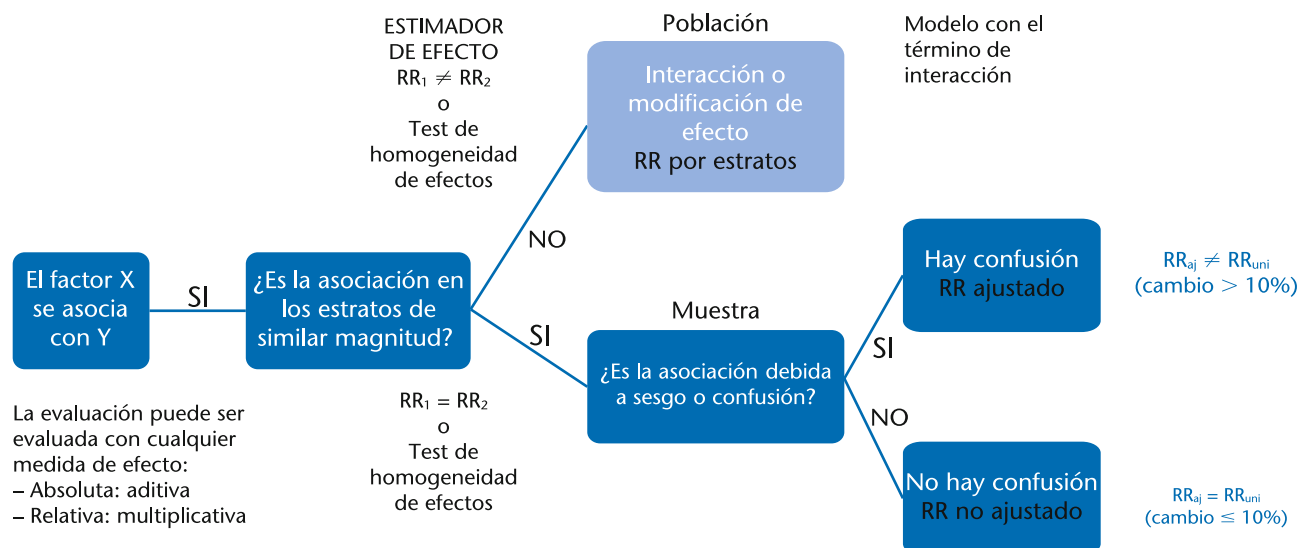


Figura 1. Estrategia de análisis estratificado. En la figura se da un esquema del razonamiento en estratificación, valorando primero la interacción con la comparación de los efectos por estratos. Si planteamos su diferencia, debemos introducir el término multiplicativo en un modelo jerárquico. Si descartamos la modificación de efecto, evaluamos confusión si la variación relativa es mayor del 10% entre el univariable y el ajustado (promedio ponderado del efecto de estratos). RR: riesgo relativo.

multivariantes cuando se introduce esta variable como factor independiente. La ponderación se realiza por el tamaño del estrato y esto corrige la desigualdad de la muestra que origina la confusión. En consecuencia, una variable (o factor) de confusión es una variable que distorsiona el efecto entre el factor de estudio y la variable de resultado. El resultado de la presencia de una variable de confusión puede ser la observación de un efecto donde en realidad no existe o la exageración de una asociación real (confusión positiva) o, por el contrario, la atenuación de una asociación real e incluso una inversión del sentido de una asociación real (confusión negativa)^{8,9}. En términos generales, se habla de confusión cuando existen diferencias de cantidad importantes entre el efecto univariado de una asociación y los efectos ajustados por los posibles factores de confusión. De este modo, un factor puede considerarse confundidor cuando su ajuste es responsable de un cambio de al menos un 10% en la magnitud de la diferencia entre las estimaciones ajustadas y la univariada. Por lo tanto, no es un criterio estadístico de significación sino de cuantificación de la diferencia del efecto que se pretende concluir⁹. Epidemiológicamente, esta variable debe de cumplir que se asocie causalmente con el desenlace, asociada al factor de estudio, y no sea una variable intermedia en el camino causal entre el factor de estudio y el resultado^{1,2}.

Es importante, por último, diferenciar entre un análisis de subgrupo (presentar solo un estrato de una variable, por ejemplo, mujer)⁴ de un análisis estratificado que maneja el universo y, por lo tanto, todos los estratos de la covariable de estudio⁵.

En el campo de las enfermedades cardiovasculares existe una literatura amplia sobre el efecto del sexo en los resultados evaluados tanto a nivel de acceso al diagnóstico como de tratamiento^{10,11}.

Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Las autoras declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: Las autoras ha confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo encargado y con revisión interna por el Comité Editorial.

Bibliografía

- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research. Nueva York: Van Nostrand Reinhold; 1982.
- Psaty BM, Koepsell TD, Lin D, Weiss NS, Siscovich DS, Rosendaal FR, et al. Assessment and control for confounding by indication in observational studies. J Am Geriatr Soc. 1999;47:749-754.
- Mateo-Rodríguez I, Knox EC, Ruiz-Azpiázu JI, Fernández del Vale P, Daponte-Codina A, Jiménez-Fàbrega X, et al. Brecha de género persistente en la parada cardiaca extrahospitalaria en España durante el periodo 2013-2018. Emergencias. 2022;34:259-67.
- Miró O, Martínez-Nadal G, García A, López-Barbato B, Carbó M, Placer A, et al. Análisis individualizado por sexo de los factores asociados a la clasificación inicial errónea en urgencias del dolor torácico como no coronario. Emergencias. 2022;34:268-74.
- Burillo-Putze G, Ibañeta-Ach D, Galicia M, Supervía A, Martínez-Sánchez L, Ortega Pérez J, et al. Manifestaciones clínicas y eventos adversos graves tras consumo de cannabis: efecto de la edad y análisis diferenciado en función del sexo y la coingesta de etanol. Emergencias. 2022;34:275-81.
- Becher H. The concept of residual confounding in regression models and some applications. Stat Med. 1991;11:1747-58.
- Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. Washington: Lippincott-Raven; 1998.
- Last JM. A dictionary of epidemiology. Nueva York: Oxford University Press; 1995.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. Am J Epidemiol. 1993;138:923-36.
- Sambola A, Elola FJ, Ferreiro JL, Murga N, Rodríguez-Padial L, Fernández C, et al. Impact of sex differences and network systems on the in-hospital mortality of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Rev Esp Cardiol. 2021;74:927-34.
- Sambola A, Elola FJ, Buera I, Fernández C, Bernal JL, Ariza A, et al. Sex bias in admission to tertiary-care centres for acute myocardial infarction and cardiogenic shock. Eur J Clin Invest. 2021;51:e13526.