



Dedicado a la memoria de la Dra. Macarena Valdés

Ha sido un año intenso, difícil y duro para muchas y muchos, marcado principalmente por la pandemia de COVID-19 y las casi 50 mil muertes que ha provocado en Chile, sumado a las secuelas en muchas personas que sobrevivieron a la enfermedad y el enorme impacto socioeconómico que deja. Por otro lado, se ve esperanza en el proceso de vacunación, con el cual se vislumbra una salida en algún horizonte (esperamos) no muy lejano.

También en nuestro país vivimos momentos sociales y políticos complejos, donde el desencantamiento de las personas con la institucionalidad sólo parece aumentar, con un proceso electoral (aparentemente) polarizado y, al mismo tiempo, con una creciente decadencia metodológica de las encuestas, lo que se verá ratificado o desmentido este domingo en las elecciones.

A nivel mundial, un tema que seguramente terminará siendo más trascendente que la pandemia (y que todo lo demás) es el cambio climático y sus consecuencias, que se han manifestado con una fuerza y frecuencia excepcionales: inundaciones, tormentas, olas de calor extremo e incendios en muchos más lugares que antes. Como suele suceder en todo, al verse afectados los países desarrollados con estos fenómenos, el tema se tomó la agenda mundial, aunque se “desinfló” rápidamente en la muy anunciada COP26, cuyos resultados fueron decepcionantes y no auguran un futuro muy alentador.

En el contexto local, nuestra Escuela de Salud Pública (ESP) de la Universidad de Chile sufrió en octubre un duro golpe con el fallecimiento de nuestra querida colega, la Dra. Macarena Valdés. “La Maca” era una académica brillante, tremendamente comprometida con su labor, muy querida y respetada por sus estudiantes, compañeras y compañeros de trabajo. Entre sus múltiples intereses estaba la preocupación por el cambio climático, el medio ambiente y la salud planetaria, lo cual dejó plasmado en un artículo que nos alcanzó a enviar antes de su partida, donde expresa una visión sobre estos temas. Tenemos el privilegio de compartir dicho artículo en este tercer número de nuestro boletín, que dedicamos a ella y su memoria. Éste es nuestro humilde tributo.

También incluimos en este número dos interesantes artículos más. En uno de ellos la Dra. Romina Brignardello, Magíster en Bioestadística de nuestro programa y actualmente Profesora Asistente en la Universidad McMaster, Canadá, nos habla sobre síntesis de evidencia y toma de decisiones en el contexto de la pandemia de COVID-19 y su participación en un proyecto internacional de meta-análisis en redes de tratamientos de esta enfermedad. Cabe agregar que la Dra. Brignardello impartirá un curso sobre esta temática en la XXXIII Escuela Internacional de Verano, organizada por la ESP y que se realizará en enero de 2022.

El tercer artículo de este número es de la Dra. Karla Yohannessen, académica del Programa de Salud Ambiental de la ESP. En él, la Dra. Yohannessen hace una reseña del artículo de Westreich y Greenland del año 2013, publicado en *American Journal of Epidemiology*, respecto a la crítica que se hace del reporte de los modelos ajustados y la famosa “Tabla 2” de muchos artículos epidemiológicos, y de las interpretaciones que no tienen en cuenta la diferencia entre efectos totales y directos.

Una vez más agradecemos el interés por este boletín, lo que nos anima a seguir trabajando para publicar más números y continuar aportando con este pequeño grano de arena a la difusión de temas relacionados con la Estadística y la Bioestadística.

Actividad humana, cambio climático y salud planetaria: una composición de funciones urgente de reconocer

MACARENA VALDÉS SALGADO

PROGRAMA DE EPIDEMIOLOGÍA, ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE
CENTRO DE CIENCIA PARA EL CLIMA Y LA RESILIENCIA (CR)²

Si rememoramos los contenidos de matemáticas que revisamos en los primeros años de educación, específicamente la teoría de conjuntos, los diagramas de Venn y la definición de función, podríamos decir de manera coloquial que una función es una relación que se establece entre los elementos de un conjunto llamado dominio y otro conjunto llamado codominio o recorrido [1]. En efecto, la Real Academia Española (RAE) define función —desde el punto de vista matemático— como una relación entre dos conjuntos que asigna a cada elemento del primero un elemento del segundo (Figura 1).

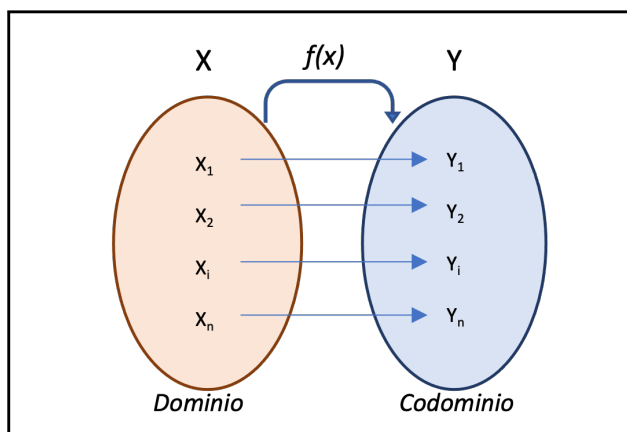


Figura 1: Función genérica — $f(x)$, léase “ f de x ”— entre una variable X cuyos elementos están en el conjunto dominio y la variable Y cuyos elementos están en el conjunto codominio.

Fuente: Elaboración propia.

Con esta premisa matemática es que debemos destacar los resultados del último reporte del Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático (IPCC) de las Naciones Unidas —sexto reporte que incluye la información revisada por el primer grupo de trabajo sobre las bases físicas del cambio climático— que declara con robustez que el cambio climático es una función directa e inequívoca de la actividad humana. La evidencia analizada por investigadores de todo el mundo es concluyente: la utilización de combustibles fósiles —con un aumento sostenido de emisiones de gases de efecto invernadero desde la revolución industrial— es

responsable 100% del cambio climático, sobrepasando las capacidades que tiene la biósfera de mantener los ciclos naturales [2]. A pesar de que el informe anterior planteaba resultados similares, curiosamente, muchos en todo el mundo siguen creyendo que esta función entre actividad humana y cambio climático no existe, atribuyendo los cambios en el clima a los ciclos naturales. Por cierto, dentro de esas potenciales causas naturales, la radiación solar ya había sido descartada como causa del aumento de la temperatura desde el informe anterior (Figura 2).

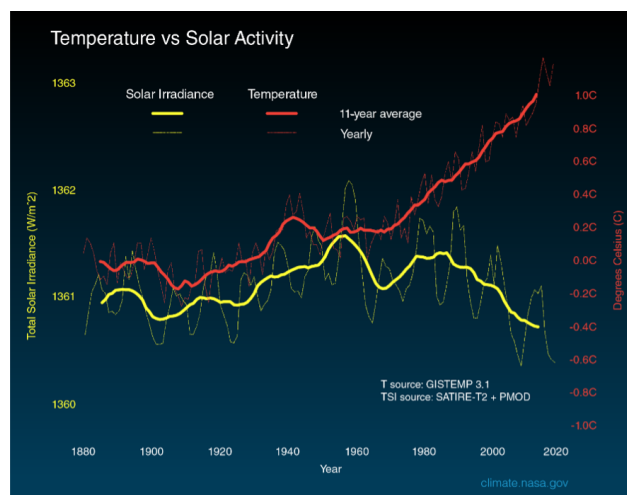


Figura 2: Serie de tiempo de la temperatura de la superficie global (línea roja) y la energía solar que recibe el planeta (línea amarilla). Las líneas gruesas son los promedios de 11 años que reducen el ruido del dato anual. La tendencia de este promedio para la temperatura superficial se muestra lineal y positiva desde 1960, y se observa relacionada de manera inversa con la radiación solar a partir de ese punto (1960).

Fuente: Observatorio de Clima Global de NASA, <https://climate.nasa.gov/causes/>.

Tal como señala la Dra. Maisa Rojas —directora del Centro de Ciencia del Clima y la Resiliencia (CR)², autora principal y coordinadora del sexto informe del IPCC [3]— el telón de fondo de este siglo es el cambio climático que afecta a la población de todas las latitudes y “considerando que ya hemos alcanzado un grado

(Celsius) de aumento” debiéramos plantearnos metas ambiciosas para cumplir con los acuerdos establecidos [4]. La situación de nuestro país exhibe una coyuntura que ha dado lugar a una megasequía, por su tiempo y extensión, combinada con otros eventos extremos como olas de calor, marejadas, tornados e incendios que han afectado a diversos territorios. Además, la permanente contaminación del aire — con 4.500 muertes evitables por año si los niveles de concentraciones de material particulado fino (MP2,5) no sobrepasaran las directrices de la Organización Mundial de la Salud— es un común denominador para los territorios urbanos de nuestro país, especialmente en invierno [5, 6, 7].

Los cambios que han experimentado los ciclos naturales en la era del antropoceno [8] —como el ciclo del carbono o el ciclo del agua— nos deben obligar a repensar nuestro rol en estos ciclos, integrando nuestra salud y sobrevivencia a la salud del planeta [9]. Pensar en la salud planetaria nos da la oportunidad de reconocer la interdependencia que existe entre el ser humano y el ecosistema que lo rodea, y en consecuencia definir que la salud y el desarrollo de las comunidades es una función de los sistemas naturales y la administración de éstos [10]. Concebir a la salud planetaria como un principio rector de la actividad humana no tan solo es consistente con nuestro ejercicio pedagógico en salud pública, sino que ofrece la oportunidad de salvaguardar la salud de las futuras generaciones reconociendo la composición de funciones entre actividad humana, cambio climático y salud planetaria (Figura 3).

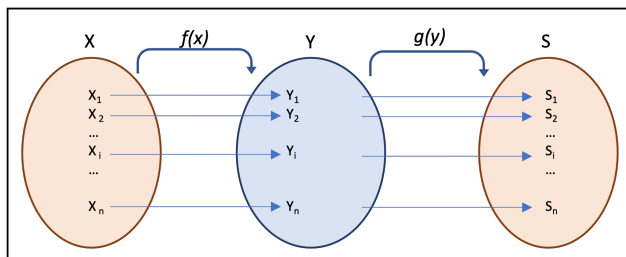


Figura 3: Elementos de la actividad humana en el conjunto X , elementos del cambio climático en el conjunto Y , elementos de la salud humana en el conjunto S ilustrando la composición de funciones $g[f(x)]$. Diversos elementos de la actividad humana X_i , como el uso de combustibles fósiles o la deforestación, entre muchos otros, han gatillado cambios ecosistémicos que hoy confluyen en un gran problema que es el cambio climático Y . A su vez, distintas aristas del cambio climático Y_i tendrán efectos en la salud de las poblaciones S_i . Por mencionar algunos efectos esperados, tenemos las muertes por olas de calor, las enfermedades nutricionales por falta de alimentos, las diarreas por falta de acceso a agua segura, entre muchos otros [11]. Fuente: Elaboración propia.

Si bien esta composición de funciones representa una analogía reduccionista, también es eficiente respecto de la descripción que encierra un problema complejo como el cambio climático y la importancia de reconocer esta composición. Esto implica avanzar desde el modelo de desarrollo actual, que concibe el ecosistema como un recurso a explotar de manera infinita, a una comprensión más holística que entienda el ecosistema y a las comunidades como un sistema socio-ecológico. Desde la definición de salud planetaria, la oportunidad de llevar a cabo una gobernanza basada en elementos como el agua, el aire, el fuego y la tierra [12]—investigación desarrollada por el grupo de interfaz ciencia-política de $(CR)^2$ y reportada en el Informe a la Nación Gobernanza de los Elementos— y estableciendo una definición integrada de los diversos actores, instituciones, factores y procesos —sean naturales y/o sociales— que continuamente interactúen, haciendo de esta composición de funciones un ciclo que nos dé la oportunidad de sobrellevar los impactos del cambio climático de una manera integral, equitativa y sustentable.

La vasta evidencia que existe sobre los efectos del cambio climático en la salud de las poblaciones desde hace más de 20 años, pone urgencia a la implementación de medidas de mitigación y adaptación con un enfoque transformativo, lo cual será prontamente resaltado en el sexto reporte del IPCC del grupo de trabajo 2 y 3 sobre adaptación, mitigación y vulnerabilidad [13]. Asimismo, desde salud, se ha hecho hincapié en las editoriales de más de 200 revistas de salud y medioambiente incluyendo a *The Lancet*, *BMJ Open*, *La Gaceta Sanitaria*, la *Revista de la Organización Mundial de la Salud*, entre muchas otras, en una llamada de emergencia a los gobiernos a intervenir y evitar más daños atribuibles a esta crisis ambiental [14]. Finalmente, es imperativo destacar que las estimaciones del impacto económico del cambio climático han actualizado los costos en cifras 6 veces más grandes de lo que eran, lo cual se atribuye fundamentalmente al gasto en salud [15]. Por lo tanto, como científicos de la salud es ineludible la responsabilidad que tenemos en la comprensión de esta analogía, siendo la actividad humana, el cambio climático y la salud planetaria una composición de funciones urgente de reconocer y también de estudiar.

Referencias

- [1] Jiménez, R. *Matemática IV. Funciones*, Pearson-Prentice Hall, 2006.
- [2] Masson-Delmotte, V. *et al. Calentamiento global de 1,5°C. Resumen para responsables de políticas*,

-
- 2019.
- [3] Chen, D. *et al.* Chapter 1. Framing, Context, and Methods in Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change, 2021.
- [4] “Directora del (CR)² presentó información clave sobre cambio climático ante la Convención Constitucional”. Noticia en <https://www.cr2.cl/>, (visitado el 16 de septiembre de 2021).
- [5] Huneus, N. *et al.* El aire que respiramos: pasado, presente y futuro – Contaminación atmosférica por MP_{2,5} en el centro y sur de Chile, www.cr2.cl/contaminacion/, (visitado el 24 de julio de 2021).
- [6] Garreaud, R. Eventos extremos 2019, <https://www.cr2.cl/wp-content/uploads/2020/01/Eventos-extremos-2019.jpg>, (visitado el 15 de septiembre de 2021).
- [7] Centro de Ciencia para el Clima y la Resiliencia CR2. Informe a la Nación. La megasequía 2010-2015: una lección para el futuro, www.cr2.cl/megasequia, (visitado el 16 de septiembre de 2021).
- [8] Crutzen, P.J., Stoermer, E.F. The “Anthropocene”, *Glob Chang Newsl*, 2000, 41, 17.
- [9] Keys, P.W. *et al.*, Anthropocene risk, *Nat Sustain*, 2019, 2, 667–673, doi: [10.1038/s41893-019-0327-x](https://doi.org/10.1038/s41893-019-0327-x).
- [10] Whitmee, S. *et al.* Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: Report of the Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health, *Lancet*, 2015, 386, 1973–2028.
- [11] Álvarez-Miño, L. y Taboada-Montoya, R. Efectos del cambio climático en la Salud Pública, 2015-2020. Una revisión sistemática, *Rev Esp Salud Pública*, 2021, 95, e1–e19.
- [12] Billi, M. Informe a las Naciones. Gobernanza Climática de los Elementos. Hacia una gobernanza climática del Agua, el Aire en Chile, integrada socio-ecosistémica y fundada en evidencia. Centro de Ciencia del Clima y la Resiliencia (CR)2, (ANID/FONDAP/15110009), 2021.
- [13] IPCC. Timeline and highlights of IPCC history, https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2021/07/AR6_FS_timeline.pdf, (visitado el 16 de septiembre de 2021).
- [14] Atwoli, L. *et al.* Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity and protect health, *Allergy*, 2021.
- [15] Kikstra, J.S. *et al.* The social cost of carbon dioxide under climate-economy feedbacks and temperature variability, *Environ Res Lett*, 2021, 16, doi: [10.1088/1748-9326/AC1D0B](https://doi.org/10.1088/1748-9326/AC1D0B).

Síntesis de evidencia para la toma de decisiones durante la pandemia COVID-19: La experiencia del proyecto “*Living Systematic Review and Network Meta-Analysis for the prophylaxis and treatment of COVID-19*”

ROMINA BRIGNARDELLO-PETERSEN

DEPARTMENT OF HEALTH RESEARCH METHODS, EVIDENCE, AND IMPACT
MCMMASTER UNIVERSITY

Los principios de la práctica clínica basada en evidencia establecen que las decisiones de cómo prevenir o tratar una enfermedad deben tomarse usando la mejor evidencia disponible. Para conocer la mejor evidencia disponible, es necesario conocer toda la evidencia disponible [1]. Es por esto que los profesionales de la salud y quiénes están a cargo de tomar decisiones de salud pública recurren a revisiones sistemáticas de la literatura, en las que los investigadores utilizan métodos sistemáticos y reproducibles para encontrar, seleccionar, analizar y evaluar la calidad de toda la evidencia disponible respecto a un problema clínico.

COVID-19 trajo muchos desafíos para quienes practican la toma de decisiones basada en evidencia y para quienes desarrollan las revisiones sistemáticas que la informan: 1000 ensayos clínicos aleatorizados evaluando preguntas clínicas sobre COVID-19 estaban en desarrollo antes de agosto de 2020 (hay 2914 a principios de septiembre de 2021), de los cuales 437 habían publicado resultados como artículos en revistas científicas o en repositorios de preimpresiones. Considerando la velocidad a la que los estudios son publicados, cualquier revisión sistemática que se utilice para tomar decisiones corre el riesgo de estar obsoleta y no incluir toda la evidencia disponible.

Nuestro grupo de investigación, basado en la Universidad McMaster en Canadá (el lugar en donde nació la Medicina Basada en Evidencia), se especializa en el desarrollo de metodología para la síntesis de evidencia y la formulación de guías de práctica clínica. Cuando comenzó la pandemia decidimos embarcarnos en un proyecto que, si bien es similar a las síntesis de evidencia que realizamos habitualmente, tiene características particulares que presentaban desafíos y múltiples oportunidades de aprendizaje. En este artículo describo la metodología, algunos aspectos pragmáticos y el impacto de nuestro proyecto.

Nuestra revisión sistemática y meta-análisis de redes es una revisión “viva” (*living systematic review*), en la que desarrollamos la búsqueda de artículos y extracción de los datos relevantes a diario. Nuestra revisión sistemática incluye todos los ensayos clínicos aleatori-

zados sobre cualquier tratamiento farmacológico [2], tratamiento con anticuerpos y terapias celulares [3], o profilaxis con cualquiera de ellos [4] para COVID-19. Para ser incluidos, los ensayos clínicos deben comparar cualquiera de las intervenciones de interés con placebo, tratamiento estándar, u otro de los tratamientos de interés.

El análisis estadístico de esta revisión sistemática consiste de un meta-análisis de redes, en el que todos los ensayos clínicos se incluyen en el mismo modelo, permitiendo obtener estimadores del efecto comparativo de cualquier combinación de pares de intervenciones— incluso aquellas que no han sido comparadas directamente en los estudios. Estos estimadores de efecto son calculados en base a evidencia directa, compuesta de todos los estudios que comparan cada par de intervenciones, y evidencia indirecta, a través de comparadores comunes (por ejemplo, si Corticoesteroides han sido comparados contra placebo, y el antiviral Lopinavir-Ritonavir también ha sido comparado contra placebo, placebo sirve como el comparador común a través del que se puede calcular el efecto comparativo de Corticoesteroides versus Lopinavir-Ritonavir).

En este meta-análisis de redes utilizamos un enfoque bayesiano, y combinamos los estudios utilizando un modelo de efectos aleatorios que los pondera de acuerdo al inverso de su varianza. Actualmente hemos detectado 45 tratamientos farmacológicos diferentes, y tenemos 990 estimadores de efectos para el desenlace mortalidad en el análisis de los tratamientos farmacológicos. Pese a que pareciera que es una gran cantidad de información, hemos tenido que lidiar con un número importante de problemas metodológicos y estadísticos, particularmente relacionados con la falta de disponibilidad de información suficiente para obtener estimadores precisos. En la fase de planificación, un total de 7 bioestadísticos contribuimos con ideas y aprobamos el plan para el análisis de datos.

El análisis estadístico es complejo y toma bastante tiempo. Además, cada uno de los estimadores de efecto obtenidos es evaluado respecto a la “calidad de la evidencia”, considerando el riesgo de sesgo, impre-

cisión, inconsistencia, limitaciones de aplicabilidad, sesgo de publicación, intransitividad e incoherencia entre evidencia directa e indirecta. Esta evaluación y la producción de un manuscrito, que es revisado por pares antes de ser publicado, también toma muchísimo tiempo y recursos. Si bien en marzo de 2020 pensamos que seríamos capaces de actualizar la publicación mensualmente, nos hemos dado cuenta que no podemos hacerlo más seguido que aproximadamente cada 4 a 6 meses.

Nuestra revisión sistemática es la fuente de información primaria que la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza para formular sus recomendaciones [5, 6, 7]. Esta colaboración también guía la velocidad y frecuencia de las actualizaciones necesarias. Debido a que las recomendaciones se enfocan en tratamientos específicos, muchas veces sólo hacemos análisis que se enfocan en aquellos tratamientos y que se publican como material suplementario a aquellas recomendaciones.

El concepto de meta-análisis de redes es complejo de entender para la mayoría de quienes quieren hacer uso de esa información. Este proyecto nos ha permitido trabajar de cerca con BMJ (*British Medical Journal*), la revista científica que publica nuestras revisiones sistemáticas, para producir un infográfico interactivo para que todos los usuarios sean capaces de entender la información, y sólo quienes quieran entender los detalles metodológicos tengan que leer el artículo completo. Además, hemos creado un sitio web en el que los usuarios pueden encontrar la información más actualizada, e incluso pueden filtrar y ver información para intervenciones específicas (<https://www.covid19nma.com>).

Nuestro proyecto ha atraído muchísima atención en la comunidad científica. De acuerdo a *Altmetric* (<https://bmj.altmetric.com/details/86839263#score>), la publicación se encuentra en el percentil 99 de todas las publicaciones, en el puesto 25 de las más de 54000 publicaciones de BMJ, y ha sido citada por más de 30 fuentes de noticias. Para nosotros, sin embargo, la mayor recompensa ha sido saber que estamos aportando a resolver algunas de las consecuencias negativas de COVID-19. Además, las oportunidades de aprendizaje han sido mayores que las que todos anticipamos, tanto en el aspecto metodológico como de las operaciones que se requieren para desarrollar un proyecto como este día a día. Finalmente, es importante destacar que el intercambio de información para alcanzar la mayor cantidad de usuarios de evidencia posible es siempre una de nuestras prioridades, por lo que siempre estamos abiertos a la posibilidad de explicar y presentar el trabajo a distintos grupos.

Declaración de financiamiento: La revisión sistemática y meta-análisis de redes es parcialmente financiada por dos fondos concursables del *Canadian Institutes of Health Research* (VR4-172738 y MM1-174897), que cubren los salarios de algunos estudiantes y asistentes de investigación. Los líderes del proyecto y la mayoría del equipo trabajamos de forma voluntaria.

Referencias

- [1] Guyatt, G. *et al*, *What is Evidence-Based Medicine?* In: Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D, eds. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 3rd ed., New York, NY: McGraw-Hill Education, American Medical Association; 2015.
- [2] Siemieniuk, R.A. *et al*. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis, *BMJ*, 2020, 30, 370.
- [3] Siemieniuk, R.A. *et al*. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis, *BMJ*, 2021, 374: n2231.
- [4] Bartoszko, J.J. *et al*. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis, *BMJ*, 2021, 373: n949.
- [5] Lamontagne, F. *et al*. A living WHO guideline on drugs for covid-19, *BMJ*, 2020, 4, 370.
- [6] Lamontagne, F. *et al*. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19, *BMJ*, 2021, 372: n526.
- [7] World Health Organization. *Therapeutics and COVID-19: living guideline*, 2021.

Reseña del artículo *The Table 2 fallacy: Presenting and interpreting confounder and modifier coefficients*, de Daniel Westreich y Sander Greenland

KARLA YOHANNESSEN VÁSQUEZ

PROGRAMA DE SALUD AMBIENTAL, ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA Y CIRUGÍA INFANTIL
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE

El artículo “La falacia de la Tabla 2: presentación e interpretación de los coeficientes de confusores y modificadores” (título traducido al español) es un comentario metodológico publicado en la revista *American Journal of Epidemiology* en el año 2013, cuyo objetivo era transmitir lo engañoso que es presentar múltiples estimaciones de efectos ajustados desde un solo modelo en una sola tabla, comúnmente en la Tabla 2, especialmente cuando no se hace la diferencia en la interpretación de un efecto total de un efecto directo.

¿Cómo puede ser perjudicial la Tabla 2?
“Al presentar estimaciones del efecto ajustado para la exposición primaria junto con las estimaciones para factores de riesgo secundarios, la Tabla 2 sugiere implícitamente que todas estas estimaciones pueden interpretarse de manera similar, si no idéntica. Con frecuencia éste no es el caso.”

El artículo se centra en un ejemplo puntual, el estudio del efecto de la seroconversión del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sobre el riesgo de

Accidente Vascular Encefálico (AVE), a través de un estudio de cohorte de 10 años. La Figura 1 muestra el Grafo causal 1 donde los caminos abiertos desde el VIH hasta el AVE, pasando por el tabaquismo y la edad, muestran que el efecto del VIH (exposición principal) sobre el riesgo de AVE puede verse confundido por estas covariables (exposiciones o factores de riesgo secundarios). Podríamos explicar esta confusión utilizando el Modelo 1 logístico mostrado la Figura 1, y los coeficientes para el VIH, el tabaquismo y la edad (o sus antilog, que son *Odds Ratios*) estimados en el Modelo 1 podrían ser informados en una “Tabla 2” como la mostrada en la Figura 1.

Los autores del artículo ponen la primera alarma en este reporte de resultados, ya que muchos lectores asumirían que los tres ORs podrían interpretarse de manera similar, simplemente y causalmente; después de todo, se ajustan mutuamente. Sin embargo, incluso si el modelo es correcto, estos 3 coeficientes representan diferentes tipos de efectos causales.

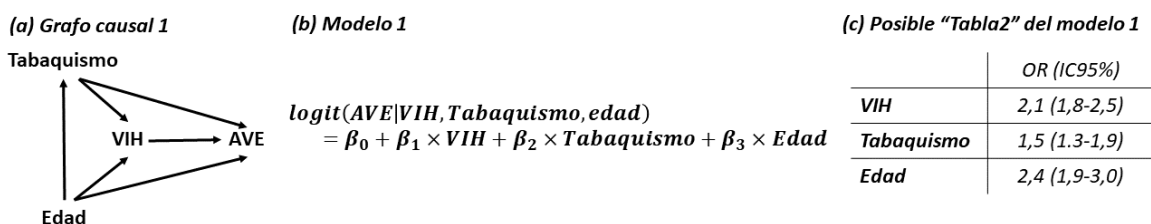


Figura 1: (a) Grafo causal para el efecto de la seroconversión del VIH sobre el riesgo de AVE en 10 años, con factores de confusión según el nivel de tabaquismo y la edad; (b) Modelo logístico para el grafo causal y (c) Posible “Tabla 2” de reporte de resultados del Modelo 1.

Mismo modelo, diferentes efectos

Dado el Grafo causal 1 y el Modelo 1 (Figura 1), β_1 se puede interpretar como el Efecto Total de tener VIH sobre la probabilidad de presentar un AVE en 10 años en cualquier nivel dado de tabaquismo y edad. Sin embargo, β_2 no se puede interpretar de la misma manera,

en particular, no se puede interpretar como un efecto total del tabaquismo. En el Modelo 1, β_2 es un Efecto Directo controlado del tabaquismo en relación con el VIH; es decir, β_2 es la parte del efecto del tabaquismo sobre la probabilidad de tener un AVE cuando el VIH se mantiene fijo en un nivel determinado, bloqueando

así el efecto del tabaquismo sobre el VIH. De manera similar, β_3 es el Efecto Directo controlado del aumento de la edad sobre la probabilidad de tener un AVE cuando el VIH y el tabaquismo se mantienen fijos, bloqueando así los efectos de la edad sobre el tabaquismo y el VIH.

Entonces, para interpretar β_2 como un efecto directo del tabaquismo después de bloquear su efecto sobre el VIH, se deberían ajustar todos los factores de confusión tanto de la relación exposición principal-resultado como de la relación exposición secundaria-resultado; para el grafo causal de la Figura 1, este supuesto se cumple. Según este supuesto (y los supuestos habituales de ninguna otra fuente de sesgo), los 3 ORs representan efectos causales. Sin embargo, interpretar los 3 como el mismo tipo de efecto es un error, en particular, β_1 es un efecto total y β_2 y β_3 son efectos directos, no obstante muchos lectores interpretarían los 3 como efectos totales.

Mismo modelo, diferentes grados de confusión

Siguiendo con el mismo ejemplo, los autores agregan una covariable U no medida que afecta sólo al tabaquismo y al AVE, que es correcta en el grafo causal 2, mostrado en la Figura 2. El Modelo 1 (Figura 1), sigue siendo válido para obtener una estimación no sesgada del efecto total del VIH sobre la probabilidad de tener un AVE; es decir, en el Modelo 1, β_1 conserva su interpretación como el efecto total del VIH porque después de ajustar (o bloquear) el tabaquismo y la edad, no hay caminos abiertos entre el VIH y el AVE además de la flecha directa del VIH al AVE, que representa el efecto causal de interés en este análisis.

Bajo el Grafo causal 2 y el Modelo 1, el ajuste por tabaquismo elimina la confusión del VIH por U y la confusión del VIH por el tabaquismo porque U está conectado con el VIH sólo a través de su efecto sobre el tabaquismo. No obstante, la interpretación de β_2 como un efecto directo del tabaquismo después de bloquear el VIH es ahora incorrecta, debido a que β_2 está confundido por U , es decir, β_2 ya no representa válidamente un efecto del tabaquismo (aunque β_1 sigue siendo una estimación válida del efecto total del VIH sobre la probabilidad de tener un AVE). En este mismo caso, β_3 ya no representa válidamente un efecto de la edad, esto se debe a que el tabaquismo es ahora un *collider* o colisionador en la ruta indirecta de la edad al tabaquismo a la U y al AVE, y el ajuste por fumar (necesario para estimar el efecto del VIH) abre la ruta del trazo U , sesgando así β_3 como una medida del efecto. En otras palabras, nos vemos obligados a controlar el tabaquismo para estimar de manera imparcial el efecto del VIH; pero bajo el Grafo Causal 2, el ajuste por tabaquismo sesga el efecto directo de la edad (si no hay ajuste por U). Por lo tanto, la estimación del efecto directo de la edad sobre el AVE requeriría el control del VIH, el tabaquismo y U .

De esta forma, los autores ilustran cómo un modelo suficiente para estimar el efecto de la exposición principal puede ser insuficiente para proporcionar una estimación no sesgada de las exposiciones secundarias. Bajo el Grafo causal 2, para obtener una estimación no sesgada del efecto directo del tabaquismo después de bloquear su efecto sobre el VIH y del efecto directo de la edad después de bloquear su efecto sobre el tabaquismo y el VIH, habría que ajustar por U , tal como se muestra en el Modelo 2 (Figura 2).

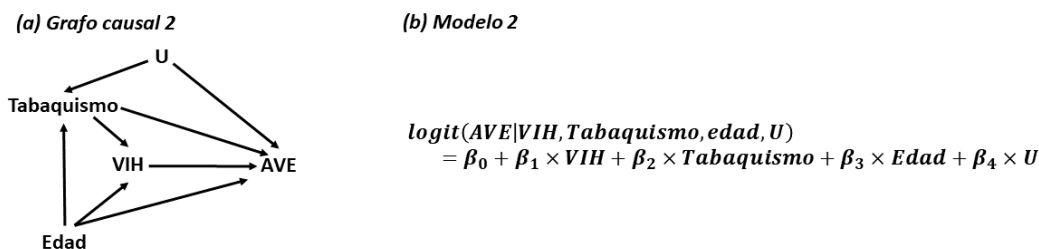


Figura 2: (a) Grafo causal para el efecto de la seroconversión del VIH sobre el riesgo de AVE en 10 años, con factores de confusión según el nivel de tabaquismo, la edad y U ; (b) Modelo logístico para el grafo causal.

Bajo el Grafo causal 2 y Modelo 2, β_1 sería similar al estimado con el modelo 1, porque el VIH no está asociado con U dado el tabaquismo y la edad. No obstante, los coeficientes de tabaquismo y edad (β_2 y β_3) pueden diferir considerablemente entre los modelos porque fumar se asocia con U dado el VIH y la edad, y

la edad se asocia con U dado el VIH y el tabaquismo. Esta diferencia se traduce en un sesgo en las estimaciones de β_2 y β_3 en el Modelo 1 cuando se consideran estimaciones de los efectos del tabaquismo y la edad.

El artículo continúa complejizando estos ejemplos, añadiendo el escenario de heterogeneidad (variación) de las medidas de efecto a través de las categorías de las covariables, lo cual puede complicar la separación de los efectos directos e indirectos. Utilizando el mismo ejemplo, muestran la forma de modelar e interpretar la interacción causal y la modificación de la medida del efecto.

Las principales recomendaciones entregadas para evitar la falacia de la Tabla 2 son: (i) construir grafos causales plausibles que muestren la mejor comprensión de la literatura para realizar la mejor selección de covariables; (ii) limitar la “Tabla 2” sólo a las estimaciones del efecto de la exposición principal bajo diferentes modelos, explicitando las covariables utilizadas en una nota al pie; (iii) utilizar diferentes subconjuntos de covariables que permitan que la “Tabla 2” incluya estimaciones de los efectos totales para exposiciones secundarias (implica construir modelos causales para las variables secundarias).

Si los investigadores piensan que realmente los efectos directos son de interés como para dejarlos en la “Tabla 2”, lo aconsejable es que su interpretación en el texto declare que las estimaciones de las covariables,

como tabaquismo y edad, son para efectos directos. En este caso, bajo el Grafo causal 2, estas interpretaciones requieren que el modelo incluya variables como U que confunde los efectos directos del tabaquismo y la edad, aunque no confunda el efecto directo del VIH.

Finalmente, esta reseña pretende animar a los lectores a leer el artículo completo. No obstante, para quienes no estén tan familiarizados con grafos y modelos causales, el mensaje es tener precaución con la interpretación de estimadores contenidos en una “Tabla 2” que presente múltiples medidas de efecto estimadas desde el mismo modelo, debido a que anima al lector a interpretar todas las estimaciones de la misma manera, erróneamente como estimaciones de efecto total.

Referencia

Westreich, D. y Greenland, S. The table 2 fallacy: presenting and interpreting confounder and modifier coefficients, *Am J Epidemiol*, 2013, 177, 4, 292-8, doi: [10.1093/aje/kws412](https://doi.org/10.1093/aje/kws412), Epub 2013 Jan 30, PMID: 23371353, PMCID: PMC3626058. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626058/>.