

Del estudio observacional y el ajuste a la decisión clínica. Parte 1

From Observational Studies and Adjustment to Clinical Decision. Part 1

ARTURO CAGIDE¹, MTSAC

RESUMEN

En el contexto de los estudios observacionales, la definición de la fuerza de asociación entre una variable exposición y un resultado, evento o punto final, puede verse alterada por la desigual distribución de covariables entre aquellos que presentan o no la exposición citada. Revisaremos en este escrito diferentes aproximaciones estadísticas al problema en cuestión, desde el análisis multivariado hasta el ajuste que toma en cuenta la inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento, y las aplicaremos a ejemplos extraídos de la literatura.

Palabras clave: Estudios observacionales - Análisis multivariado - Ajuste

ABSTRACT

In the context of observational studies, the definition of the strength of the association between an exposure variable and an outcome variable, event or endpoint, may be affected by the unequal distribution of covariates among those with and without the specified exposure. In this paper we will review different statistical approaches to the subject matter, from multivariate analysis to adjustment which considers the inverse probability of treatment weighting, and we will apply them to examples taken from the medical literature.

Key words: Observational studies - Multivariate analysis - Adjustment

En comunicaciones bibliográficas recientes la metodología estadística no es la habitual y surgen términos, tablas y gráficos que, en ocasiones, pueden resultar extraños, particularmente cuando el resultado de la investigación debe trasladarse a una decisión clínica.

Veamos algunos ejemplos

Ensayo 1

El objetivo de este estudio observacional fue comparar el tratamiento médico (TM) y la angioplastia coronaria (ATC) en pacientes con angina crónica. (1) Se incluyeron 9586 pacientes y con 1866 se conformaron 933 pares (TM/ATC). La población apareada fue bien balanceada con respecto a las características basales. El hazard ratio (HR) calculado por el *modelo de Cox* de TM / ATC para el punto final primario de mortalidad fue 1,50 no ajustado, y 1,49 ajustado (Tabla 1). Los

autores concluyen que la mortalidad fue 49 % mayor con TM que con ATC.

Ensayo 2

El objetivo fue investigar si el tratamiento previo con estatinas se traslada a una menor incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados por un síndrome coronario agudo. (2) Se trata de un ensayo observacional no randomizado, de dos grupos en comparación, con y sin estatinas previas al evento agudo. Se empleó la inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento (*IPW* por su sigla en inglés, ver explicación más adelante) para balancear diferentes características basales y la *diferencia estandarizada* para estimar el grado de ajuste. La Tabla 2 resume el estudio en cuanto al ajuste logrado y el resultado del ensayo expresado como riesgo relativo. Los autores concluyen que los pacientes con síndrome coronario

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:299-304. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20804>

Recibido: 06/06/2024 - Aceptado: 16/07/2024

Dirección para correspondencia: Arturo Cagide. E-mail: arturo.cagide@hospitalitaliano.org.ar



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹Hospital Italiano de Buenos Aires

Tabla 1. Ensayo 1. Se muestra, en 933 pares la tasa de eventos con tratamiento médico (TM) y con angioplastia (ATC) y el HR ajustado y no ajustado en un modelo con 20 covariables (Modificado de la cita bibliográfica 1)

n= 9586. Muestra apareada (933 pares) por score de propensión (933 TM/933 ATC)						
TM / ATC Resultado (4 años)	TM % / 4 a	ATC % / 4 a	TM / ATC HR ajustado	p	TM / ATC HR no ajustado	p
Mortalidad / infarto	21,6	16,5	1,49	0,002	1,50	0,002

	Estatinas previas n=1824	No estatinas previas n=12 718	Diferencia estandarizada	p
Edad (años)	63,2 ± 11,2	61,8 ± 12,2	0,12	
Mujeres	31,2	20,8	0,03	
Riesgo cardiovascular				
Diabetes	23,2	21,1	0,05	
Hipertensión	67,5	61,4	0,13	
Hipercolesterolemia	40,6	36,9	0,08	
Tabaquismo actual	42,9	43,5	- 0,01	
Tabaquismo previo	13,5	13,5	0,07	
Otros antecedentes				
EPOC	5,4	5,6	- 0,009	
Enfermedad renal	5,3	4,3	0,05	
Medicación al ingreso				
Aspirina	19,2	16,6	0,07	
IEC	35,8	32,6	0,07	
Betabloqueantes	23,7	20,1	20,1	
CCG				
Múltiples vasos	43,1	43,8	0,09	
IC al ingreso	13,4	17,7		<0,0001
RR (IC 95%)	0,72 (0,62-0,83)			<0,0001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IEC: inhibidores de la enzima de conversión; IC: insuficiencia cardíaca; RR: riesgo relativo

Tabla 2. Ensayo 2. Se ilustra en la parte superior las covariables ajustadas por IPTW (inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento) con la diferencia estandarizada luego del ajuste. La parte inferior, corresponde a la tasa de insuficiencia cardíaca con y sin estatinas previas, y el HR entre ambos grupos luego de IPTW. (Modificado de la cita bibliográfica 2). Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, y las cualitativas como porcentajes.

agudo previamente tratados con estatinas tienen mejor evolución clínica.

Ensayo 3

Esta investigación observacional tuvo por objetivo evaluar, en pacientes con fibrilación auricular (FA), la anticoagulación post ablación en la prevención del embolismo sistémico y complicaciones hemorrágicas, en subgrupos del score CHADS₂. (3) Se aplicaron diferentes estrategias estadísticas, entre ellas IPTW.

El ajuste de las características basales, ilustrado en la Figura 1, grafica la *diferencia estandarizada pre y post ajuste* por IPTW con un nivel de aceptación <0,10. Para el ejemplo se considera el efecto de la anticoagulación solo en el CHADS₂ ≤1. El resultado se expresó como HR por IPTW (punto final primario), por emparejamiento por score de propensión (PS), y por el *modelo de riesgos proporcionales de Cox* (puntos finales secundarios).

La Tabla 3 muestra el efecto de la anticoagulación sobre el tromboembolismo y hemorragia mayor en el

CHADS₂ ≤1. (Se analizó también los subgrupos con CHADS₂ = 2 y CHADS₂ ≥3, no considerados para este análisis metodológico). La Figura 2 grafica, post ajuste por IPTW, la incidencia de tromboembolismo y hemorragias mayores con y sin anticoagulación en el subgrupo CHADS₂ ≤1.

Los autores concluyen que en el CHADS₂ ≤1 la anticoagulación, que no ofreció beneficios en la prevención del embolismo, se asoció con mayor tasa de hemorragias.

Ensayo 4

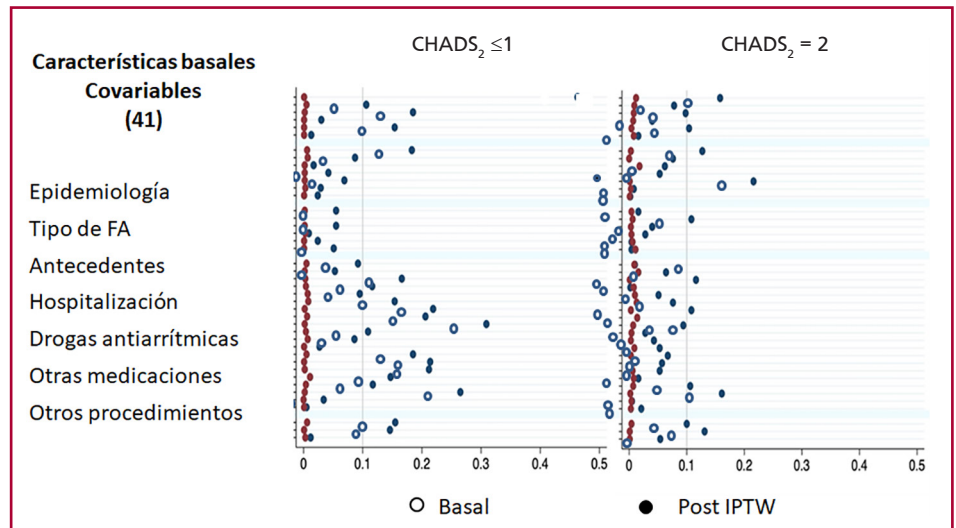
El objetivo de la investigación fue comparar el riesgo (criterio pronóstico) del infarto tipo 2 en relación con el tipo 1. (4) En la Figura 3 se ilustra la diferencia

estandarizada pre y post ajuste por numerosas características basales. Los autores señalan que ambos tipos de infarto tuvieron similar pronóstico. Sin embargo en el análisis en detalle de la Figura 3 se observan diferencias con respecto a la Figura 1 que podrían cuestionar toda conclusión sobre el valor pronóstico independiente del tipo de infarto.

Ensayo 5

Esta investigación tuvo un objetivo diferente a los anteriores. (5) Los autores quisieron evaluar la historia natural de la estenosis aórtica según su gravedad. Si bien un porcentaje significativo de la muestra fue intervenido con implante valvular o reemplazo de la válvula aórtica, los investigadores no pretenden com-

Fig. 1. Ensayo 3. Diferencia estandarizada de más de 40 covariables entre los grupos con y sin anticoagulación, antes y después del ajuste por IPTW en CHADS₂ ≤1 y CHADS₂=2. El valor límite adoptado fue 0,10. El ajuste permitió un buen balance de los confundidores. Obsérvese que la diferencia previa al ajuste era muy superior en el CHADS₂ ≤1, indicando que este era un grupo más heterogéneo en cuanto a las variables de confusión. (Modificado de la cita bibliográfica 3)



FA: fibrilación auricular; IPTW: inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento

Tabla 3. Ensayo 3. Efecto de la anticoagulación post ablación en la fibrilación auricular sobre el tromboembolismo y hemorragias mayores en el subgrupo CHADS₂ ≤1. El resultado, expresado por el HR y su intervalo de confianza se presenta según tres metodologías estadísticas. (Modificado de la cita bibliográfica 3)

CHADS ₂ ≤ 1	HR (IC95%)	p
Tromboembolismo		
IPTW	0,86 (0,74-1,01)	0,06
Cox multivariado	0,97 (0,85-1,11)	0,67
PS apareado	0,84 (0,71-0,98)	0,03
Hemorragia mayor		
IPTW	1,51 (1,27-1,89)	<0,001
Cox multivariado	1,57 (1,36-1,82)	<0,001
PS apareado	1,50 (1,27-1,78)	<0,001

IPTW: inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento; PS: score de propensión

parar los grupos con y sin intervención, sino analizar la evolución espontánea de la enfermedad. Para corregir el probable sesgo resultante de suspender la exposición por la intervención se empleó la metodología IPTW. Fundamentados en los hallazgos presentados en la Tabla 4 (mortalidad con y sin ajuste) los autores concluyen que la población no intervenida representa la evolución natural de la estenosis aórtica.

El estudio observacional

El denominador común de las comunicaciones bibliográficas citadas puede resumirse en los siguientes puntos:

- o diseño: **estudio observacional**
- o objetivo: evaluar el efecto de una **variable de exposición** (intervención o criterio pronóstico) sobre

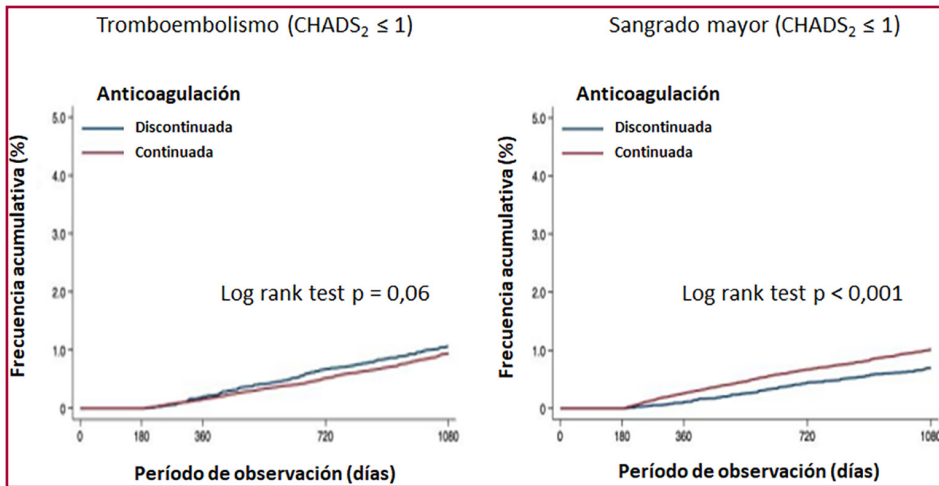


Fig. 2. Ensayo 3. Incidencia de eventos, con y sin anticoagulación post ablación de fibrilación auricular, en la población ajustada por IPTW, en el subgrupo de CHADS₂ ≤ 1. No hubo diferencias en la incidencia de tromboembolismo, pero la hemorragia mayor fue significativamente superior (log rank test) en individuos que continuaron la anticoagulación. (Modificado de la cita bibliográfica 3)

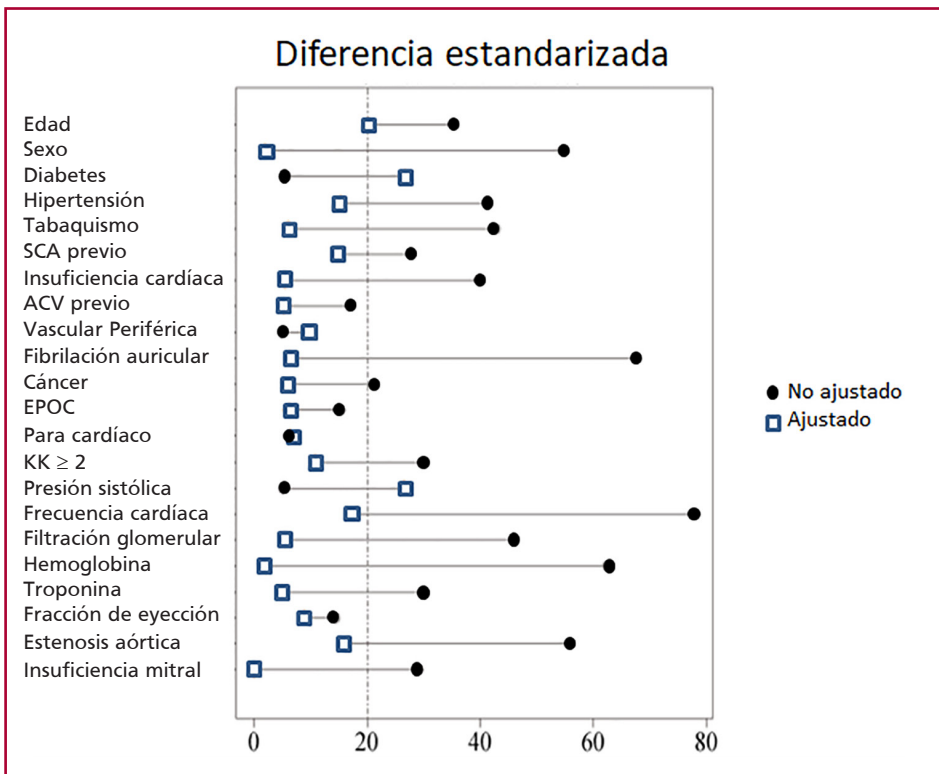


Fig. 3. Ensayo 4. El gráfico es cualitativamente similar al de la Fig. 1. En este caso el límite del ajuste se fijó en 0,20. Obsérvese que las diferencias luego del ajuste, cercana a 0,10, es mucho mayor que en ejemplo anterior. (Modificado de la cita bibliográfica 4)

ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; KK: Killip y Kimball; SCA: síndrome coronario agudo

- o una **variable de evolución** (*outcome*, en inglés); se trata de estimar la posible asociación entre ambas.
- o dificultad: las características basales de la muestra podrían afectar la relación anterior, motivo por el cual se denominan **variables de confusión** o simplemente **confundidores**
- o las variables de confusión, para afectar la asociación de interés, deben asociarse con la variable exposición y con el *outcome*.

Tal vez un ejemplo permita aclarar el tema (Figura 4): la variable de evolución, punto final del estudio o *outcome*, puede asociarse a la variable de exposición

(objetivo de la investigación) pero también a un cierto número de confundidores que pueden condicionar aquella asociación. Por ejemplo, si una intervención, que puede modificar favorablemente el punto final, se indica preferentemente a pacientes de menor edad, ese beneficio podría deberse al tratamiento pero también a que el procedimiento “seleccionó” individuos jóvenes de menor riesgo. (El ejemplo puede extenderse a un ensayo que investiga el valor de un nuevo criterio pronóstico). En otras palabras, todo desbalance en la prevalencia de los confundidores puede alterar la asociación objetivo del estudio.

En los ensayos randomizados (experimentales) la indicación de intervención no resulta de una decisión médica sino del azar, de modo que los confundidores se distribuyen en forma balanceada en ambos grupos, con y sin intervención, por lo que la asociación exposición/*outcome* se “independiza” de sus efectos. Sin embargo el azar puede, en ocasiones, fallar, especialmente si la muestra es de tamaño reducido.

Tabla 4. Ensayo 5. Se compara la mortalidad de una muestra de pacientes con estenosis aórtica de diferente gravedad, con tratamiento médico y luego de ajuste por IPTW. El objetivo fue corregir el probable sesgo resultante de interrumpir la evolución espontánea por la intervención (implante o reemplazo valvular). La ausencia de diferencias indica que el grupo con tratamiento médico no constituye una población seleccionada (sesgada) por la intervención. Ver explicación en el texto. (Modificado de la cita bibliográfica 5).

Estenosis aórtica	Mortalidad (%/4 años)	
	No ajustada	Ajustada
No	13,5	13,5
Leve	25,0	25,0
Leve a moderada	29,9	29,7
Moderada	33,5	33,2
Moderada a grave	45,7	42,2
Grave	44,9	42,0

El procedimiento habitual para resolver la problemática es el **análisis multivariado, regresión logística o el tiempo al evento en el modelo de riesgos proporcionales de Cox** (de aquí en más “modelo de Cox”).

Con esta metodología se analizan en conjunto la variable de exposición y los confundidores (seleccionados por su asociación estadística aislada o aporte bibliográfico previo (**variables independientes**)). (Figura 4). Este procedimiento es habitualmente referido como **ajuste**. Si en el multivariado la exposición alcanza significación estadística, puede concluirse que afecta el *outcome* (**variable dependiente**) ya que esa asociación no está condicionada por los confundidores.

El análisis multivariado requiere una cierta proporción entre el número de variables independientes y la prevalencia / incidencia de la variable de evolución o *outcome*, lo cual en ciertas condiciones limita las posibilidades para aplicar esta metodología.

En la parte 2 de esta revisión nos referiremos a métodos estadísticos más recientes empleados en el análisis estadístico de estudios observacionales.

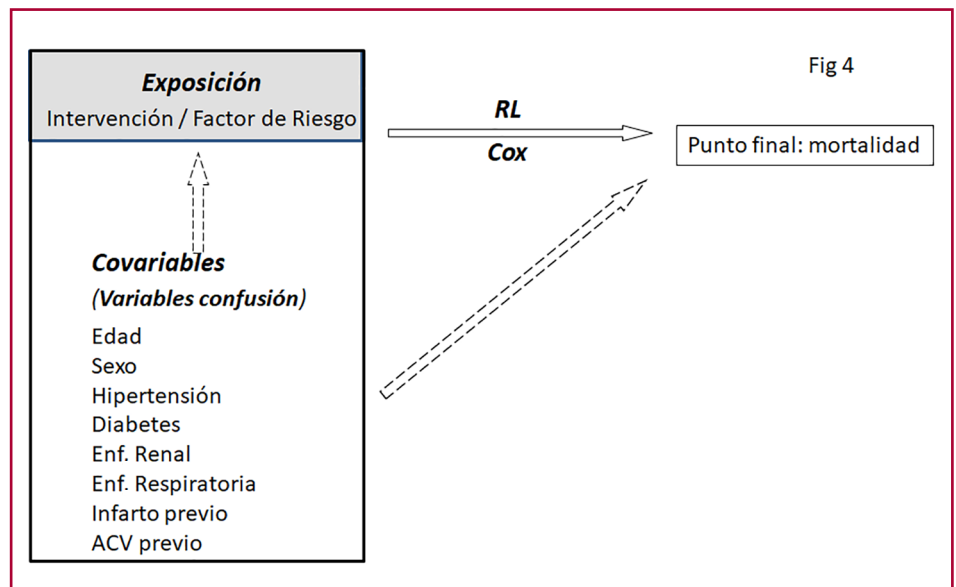
Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Fig. 4. Estudio multivariado.

Se grafica la variable de exposición (intervención o factor de riesgo, según objetivo del estudio) y su posible asociación con la variables de evolución o *outcome* (flecha de trazo continuo). Si las variables de confusión también están asociadas a la exposición y al *outcome* (flechas de trazo discontinuo) podrían atenuar o diluir las asociación exposición / *outcome*. El análisis multivariado del conjunto (cuadro) estima la asociación ajustada de la exposición con el *outcome* independiente de los confundidores.



ACV: accidente cerebrovascular; RL: Regresión logística; Cox: modelo de riesgos proporcionales de Cox.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr, et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation* 2012;125:1870-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071811>.
2. Bugiardini R, Yoon J, Mendieta G, Kedev S, Zdravkovic M, Vasiljevic Z, et al. Reduced Heart Failure and Mortality in Patients Receiving Statin Therapy Before Initial Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:2021-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.354>.
3. Kanaoka K, Nishida T, Iwanaga Y, Nakai M, Tonegawa-Kuji R, Nishioka Y, et al. Oral anticoagulation after atrial fibrillation catheter ablation: benefits and risks. *Eur Heart J* 2024;45:522-34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad798>.
4. Kanaoka K, Nishida T, Iwanaga Y, Nakai M, Tonegawa-Kuji R, Nishioka Y, et al. Oral anticoagulation after atrial fibrillation catheter ablation: benefits and risks. *Eur Heart J* 2024;45:522-34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad798>.
5. Génereux P, Sharma RP, Cubeddu RJ, Aaron L, Abdelfattah OM, Koulogiannis KP, et al. The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2101-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.796>.