

12. Multicausalidad: Modificación del Efecto

Temas en la caracterización del efecto combinado de dos o más causas de una enfermedad (o lo que es equivalente, el efecto de un factor en presencia o ausencia de otros factores).

Multicausalidad

El surgimiento de la teoría de los gérmenes como causa de enfermedad trajo consigo el paradigma de la especificidad de la causa de la enfermedad, en que las enfermedades son entidades específicas y cada enfermedad específica tiene una causa específica. Dado que los microorganismos identificables podían ser vinculados a síndromes clínicos específicos e historias naturales, este paradigma contribuyó al dramático progreso de la microbiología médica y al desarrollo de los antibióticos, que han transformado la vulnerabilidad humana a las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la doctrina de la causa específica resultó ser un estorbo en las enfermedades no infecciosas, sobretodo en la evaluación de los efectos sobre la salud del humo de tabaco.

Ahora que el concepto de la enfermedad multifactorial es ampliamente aceptado, deberíamos tal vez adoptar una perspectiva más relativista, en que la especificidad de la causalidad varía según la "enfermedad" (término que usaremos de ahora en más para referirnos a cualquier resultado de interés) y su definición, el tipo de agentes o factores causales que queremos considerar, y la etapa del proceso causal. John Cassel sugirió este tipo de pensamiento cuando describió la tuberculosis, un hito de la revolución de la bacteriología, como una enfermedad multifactorial con respecto a varias características del huésped y su ambiente social. El resurgimiento de la tuberculosis por micobacterias en EEUU en la década de los 80, como resultado de factores como la diseminación del VIH, el aumento de las personas sin hogar, y la disminución de los fondos para el control de la tuberculosis ilustran la importancia de los factores del huésped y el ambiente para esta enfermedad.

El recrudecimiento de la sífilis en la región sudeste de EEUU en un período similar es otro ejemplo. En el capítulo sobre el Fenómeno de la Enfermedad, la sífilis sirvió como un ejemplo de enfermedad definida por criterios causales y vinculada de esa manera, por la definición, a un microorganismo específico: *Treponema pallidum*. La infección sifilítica puede producir una gran variedad de síntomas y signos, tan grande que ha sido llamada la "Gran Imitadora" (por Sir William Osler, creo, quien también escribió "Conoce la sífilis y conocerás todas las enfermedades".) Dada la gran diversidad de maneras de manifestarse de la sífilis, es una suerte que no tenemos que confiar en las manifestaciones como criterio para definir sífilis. Sin embargo, aunque se define en relación con su "causa", la sífilis también puede ser considerada una enfermedad multifactorial, dado que el riesgo de contraer sífilis se relaciona con factores personales y contextuales como el número y el tipo de compañeros sexuales, uso de preservativos, intercambio de sexo por drogas o dinero, uso de cocaína crack, acceso a atención médica, competencia de los clínicos, efectividad de los servicios de salud pública, grado de estigma social, racismo, y recursos limitados destinados al desarrollo de una vacuna. Dado que la sífilis no se transmite en todas las exposiciones no protegidas, pueden existir factores de transmisión y de inmunidad para agregar a la lista.

De una manera similar, la enfermedad cardiaca coronaria es una enfermedad multifactorial, con una lista de factores de riesgo cada vez mayor que incluye por lo menos un perfil lipídico sanguíneo aterogénico, el humo del cigarrillo, presión arterial elevada, estilo de vida sedentario, diabetes mellitus, homocisteína plasmática elevada, y el consumo insuficiente de antioxidantes en la dieta. Sin embargo la enfermedad de las arterias coronarias es una entidad clínicamente definida que se desarrolla de una multitud de cambios en las arterias coronarias. A medida que se hace más refinado nuestro conocimiento de la fisiopatología y la patogénesis de la enfermedad cardiaca coronaria, los investigadores pueden decidir eventualmente que resulta más útil subdividir esta entidad nosológica compleja en sus procesos patogénicos específicos, que incluyen ciertos tipos de lesiones del endotelio coronario, crecimiento de ateromas, y formación de trombos. Estas distintas patologías pueden ser definidas como enfermedades separadas, aunque las manifestaciones clínicas habitualmente requieren que más de una de ellas se encuentre presente.

La perspectiva de una-variable-a-la-vez

Los epidemiólogos, sin embargo, típicamente enfocan un sólo factor de riesgo putativo a la vez y sólo a veces tienen la oportunidad de enfocar procesos patogénicos específicos. Una de las razones de esto es que la epidemiología se encuentra en la primera línea del control de enfermedades, y a menudo es posible controlar una enfermedad con una comprensión sólo parcial de su etiología y fisiopatología. Una vez que se demostró que el hábito de fumar aumenta el riesgo de varias enfermedades severas, incluyendo el cáncer de pulmón, la enfermedad cardiaca coronaria, y las enfermedades pulmonares obstructivas, muchos casos podrían ser prevenidos disminuyendo la prevalencia del hábito de fumar aunque los mecanismos fisiopatológicos son mayormente desconocidos. Una vez que se consideró que el SIDA probablemente fuera causado por un agente infeccioso y que el sexo anal sin protección facilita de manera importante su transmisión, se pudieron tomar medidas de prevención efectivas aún antes de que se identificara el virus y se desentrañaran los detalles de su patogenicidad.

De esta manera, nosotros los epidemiólogos a menudo nos encontramos tomando el enfoque de “una-variable-a-la-vez” para enfermedades de etiología desconocida o multifactorial. Cuando faltan los conocimientos para poder trabajar a partir de un modelo comprensivo del proceso patológico, los epidemiólogos tratan de aislar los efectos de un único factor de riesgo putativo de entre los efectos conocidos, sospechados, o potenciales, de otros factores. Así, en el capítulo anterior examinamos como los efectos de un factor pueden ser erróneamente atribuidos a otro factor (“culpabilidad por asociación”) y consideramos las maneras de controlar para o “mantener constante” los efectos de otros factores de riesgo de manera de atribuir un efecto observado a la variable de exposición que estamos investigando.

Otra consecuencia del enfoque una-variable-a-la-vez es el fenómeno de que una asociación observada puede variar según la presencia o no de otros factores. Dada nuestra pronta aceptación de la multicausalidad, no tenemos mayor dificultad en considerar la idea de que algunos procesos de enfermedad involucran la acción simultánea o secuencial de más de un factor o la ausencia de un factor de prevención. De hecho, con el aumento del conocimiento genético toda enfermedad se está considerando como un producto de la interacción de factores ambientales y genéticos (i.e., no genéticos.)

Pero desde la perspectiva una-variable-a-la-vez, nuestra visión de estas interdependencias surge fundamentalmente de las medidas de asociación y de impacto de cada relación factor de riesgo-enfermedad particular. Así, si dos factores a menudo actúan en conjunto para causar una enfermedad, observaremos que la diferencia de riesgo para uno de los factores diferirá según el nivel del otro factor. Por lo tanto puede ser importante controlar para factores que pueden modificar una medida de efecto de la exposición de interés principal. El control puede ser necesario aún si el factor de susceptibilidad no puede por sí mismo causar la enfermedad y por lo tanto no podría ser calificado como potencial factor de confusión.

Efectos interdependientes

Los capítulos precedentes han planteado fundamentalmente situaciones que involucran una única exposición y un único resultado. El capítulo sobre estandarización de tasas y razones y el capítulo sobre el fenómeno de confusión trataron la necesidad de controlar para variables, como la edad o una segunda exposición, de manera que las comparaciones podían enfocar sobre la exposición de interés principal. Nos referimos a la variable que interfería como el factor de confusión o potencial factor de confusión – esencialmente una variable de estorbo – que amenazaba con interferir con nuestra investigación de la relación primaria de interés.

Ahora queremos considerar otro rol para una segunda variable de exposición. Ese rol es la participación en el proceso fisiopatológico o en la detección del resultado en conjunto con u opuesto al factor de estudio (la exposición de interés primaria.) Uno de los factores puede ser considerado como un co-factor, un factor de susceptibilidad, un factor de prevención, u otra cosa cuyo efecto está entrelazado con el del factor de estudio.

El fenómeno de confusión, como vimos en el capítulo anterior, resulta de una asociación entre la exposición y el factor de confusión. Pero los efectos de estas dos exposiciones sobre la enfermedad pueden ser independientes unos de otros. De hecho, en el ejemplo (hipotético) de la personalidad Tipo A, la exposición no tenía ningún efecto. En este capítulo estamos interesados en exposiciones cuyos efectos sobre el resultado son interdependientes.

Nos podemos imaginar numerosos escenarios en que dicha interdependencia ocurre. Una categoría completa de interdependencia es aquella de las enfermedades genéticas cuya expresión requiere una exposición ambiental. Por ejemplo, el favismo es un tipo de anemia causada por ingestión de habas en personas con una actividad reducida de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (GPDH). La anemia se desarrolla solamente en respuesta a un componente de las habas, pero las personas con actividad normal de la GPDH no son afectadas.

Otra categoría de interdependencia es aquella entre la exposición a agentes infecciosos y el estado de la inmunidad. El sarampión sólo ocurre en personas que no han tenido aún la enfermedad y raramente en personas que han recibido la vacuna. Las personas cuyos sistemas inmunes han sido debilitados por desnutrición o enfermedad son más susceptibles a diversos agentes infecciosos, y la infección por VIH puede hacer a las personas más vulnerables a una variedad de infecciones llamadas “oportunistas” porque ocurren solamente en huéspedes inmunocomprometidos.

Las cadenas causales que involucran comportamientos proveen muchos ejemplos de la interdependencia en relación con los resultados esperados. Los preservativos disminuyen el riesgo de ETS sólo cuando el compañero sexual está infectado. Las bolsas de aire proveen protección que salva la vida en pasajeros de tamaño adulto involucrados en choques frontales pero pueden dañar los pasajeros pequeños y dar menos protección a las personas que no llevan un cinturón de cintura. Las armas de fuego son más peligrosas cuando están en manos de personas con pocas habilidades para manejar su humor.

Como existen muy pocas exposiciones que pueden causar una enfermedad totalmente por sí mismas (el virus de la rabia se acerca), casi todos los factores causales deben modificar el efecto de otros factores causales y tener su efecto modificado por ellos. Cuando estos otros factores no son identificados, habitualmente se consideran parte del entorno y se suponen uniformemente distribuidos, y por lo tanto se ignoran. Parte del desafío de la investigación epidemiológica es la identificación de factores modificadores principales que no se distribuyen uniformemente, de manera que las diferencias en los hallazgos de los estudios puedan ser comprendidas.

La maraña de terminología

Aún más que en otras áreas de la epidemiología, el aprendizaje de cómo los epidemiólogos abordan los efectos interdependientes se ve complicado por la controversia desde hace dos décadas sobre temas de definiciones, conceptos y estadísticos y por una terminología que es tan heterogénea como los alumnos de una gran clase de introducción a la epidemiología! Los términos usados por los epidemiólogos para discutir los efectos interdependientes o “conjuntos” incluyen: “sinergia”, “sinergismo”, “antagonismo”, “interacción”, “modificación del efecto” (y “modificador del efecto”), y más recientemente “modificación de la medición del efecto”.

“**Sinergia**” o “**sinergismo**” es el término utilizado en una situación en que el efecto combinado de dos (o más) factores es materialmente mayor que lo que esperaríamos del efecto de cada factor actuando sólo. “**Antagonism**” se refiere a la situación inversa, en que el efecto conjunto es materialmente menor que lo que esperaríamos. Sinergismo y antagonismo son ambas formas de “interacción”.

Los factores involucrados en una relación interdependiente pueden ser considerados como aquellos cuyos efectos son modificados por el otro, lo cual ha llevado a los términos de “modificación del efecto” y “modificador del efecto”. A veces se utilizan los adjetivos “cuantitativo” y “cualitativo” para distinguir entre aquellas situaciones en que la variable que modifica cambia la dirección del efecto de la exposición primaria o cambia sólo la magnitud del efecto. En la **modificación del efecto cuantitativa**, el modificador puede reforzar o debilitar el efecto de la exposición primaria, pero la dirección del efecto no cambia. En la **modificación del efecto cualitativa**, la exposición puede (1) aumentar el riesgo en presencia del modificador pero disminuir el riesgo cuando está ausente, o (2) aumentar el riesgo en ausencia del modificador pero disminuir el riesgo cuando está presente. Aunque la primera vez que escuché esta distinción fue en un seminario presentado por Doug Thompson, él mismo se ha referido más recientemente a la modificación del efecto cualitativa como un **efecto cruzado** (crossover effect, Thompson 1991).

En algún lado recogí (o inventé) el término “modificación absoluta del efecto” para referirme a situaciones en que el efecto de por lo menos un factor ocurre sólo en presencia (o ausencia) de otro factor. En estos casos el primer factor no tiene un efecto independiente. Por el contrario, “la modificación relativa del efecto” se refiere a situaciones en que ambos factores tienen efectos independientes sobre el riesgo no importando la presencia o ausencia del otro, pero su efecto conjunto es diferente de lo que se esperaría de sus efectos individuales.

[Generalmente están involucrados más de dos factores, lo cual significa que, por ejemplo, la variable A puede ser un modificador absoluto del efecto de la variable B (B no tiene efecto sin A) y un modificador relativo del efecto de la variable C (C tiene efecto sin A, pero su efecto es más fuerte (débil) en presencia de A.) Que B y/o C sean modificadores absolutos o relativos depende a su vez, de que A tenga o no un efecto (independiente) sobre el riesgo sin B y/o C. Pero aquí nos estamos adelantando.]

Toda esta terminología sería simplemente un problema de memorización si no fuera por una dificultad principal. Esa dificultad surge al operacionalizar los conceptos anteriores a través del uso de datos epidemiológicos. Dicho de forma sencilla, no hay una conexión simple entre los conceptos expresados en el párrafo anterior y las medidas epidemiológicas que hemos estado usando. En parte por esta desconexión, los términos “interacción” y “modificación del efecto” han sido utilizados con distintos significados en distintos momentos por diferentes autores (y a veces por el mismo autor). Thompson (1991: pág 221) dice que los dos términos tienen “matices de significado” pero (sabiamente) utiliza los dos términos en forma intercambiable.

Ediciones anteriores de este capítulo trataron de reducir la confusión de la terminología siguiendo la utilización de la primera edición del texto *Epidemiología Moderna* de Rothman. Rothman usó el término “interacción biológica” para referirse a sinergia o antagonismo a nivel de los mecanismos biológicos, como los que vimos en el ejemplo del favismo. Usó el término “modificación del efecto” para referirse a los datos que aparentan efectos conjuntos que son más fuertes o más débiles que lo esperado (la interacción estadística cae en esta categoría.) La segunda edición de *Epidemiología Moderna* (Rothman y Greenland) introduce un nuevo término, “modificación de la medición del efecto”, con el propósito de disminuir la tendencia a vincular los datos y la biología a través del uso de la misma palabra. Kleinbaum, Kupper, y Morgenstern usan los términos “**homogeneidad**” y “**heterogeneidad**” para indicar la similitud o diferencia en la medida entre dos o más grupos. Estos términos neutrales, que no conllevan connotación de causalidad, talvez sean los más seguras para usar.

Interacción estadística

El término “interacción” tiene un significado establecido y específico en estadística, donde se usa para caracterizar una situación en la que los efectos no son aditivos. (los estadísticos tienen la gran ventaja de poder usar el término “efectos” sin una connotación causal.) Por ejemplo, el **análisis de varianza** se usa para comparar la media de una variable (p.ej., presión arterial, PA) entre dos o más poblaciones. Si estamos preocupados por el hecho de que la PA es influida por otra variable (p.ej., índice de masa corporal, IMC) y que las dos poblaciones tienen distribuciones diferentes de IMC, tal vez quisiéramos ajustar la comparación de PA por el IMC. (La idea es similar a nuestro cálculo de la

diferencia estandarizada de tasas para comparar tasas de mortalidad en dos poblaciones.) Si la relación entre PA e IMC es lineal, el método de ajuste se llama **análisis de covarianza** y puede ser graficado como dos líneas en un par de ejes (ver el lado izquierdo de la figura.)

La distancia vertical entre las líneas representa la **diferencia ajustada** en la PA promedio entre las dos poblaciones. Sin embargo, salvo que las líneas sean paralelas, la distancia entre ellas variará con el nivel de IMC. Las líneas serán paralelas cuando la pendiente de la relación entre PA e IMC es la misma en las dos poblaciones, i.e., la fuerza de la asociación entre la presión arterial y la IMC es la misma en las dos poblaciones.

Cuando las dos líneas son paralelas, las presiones arteriales en las dos poblaciones pueden ser representadas por una ecuación con tres términos del lado derecho – una constante (**a**), una variable (POB) indicando la población en la cual se está estudiando la relación, y IMC, p.ej.,

$$PA = a + b_1 POB + b_2 IMC$$

donde **a**, **b₁**, y **b₂** serán estimados a través de un procedimiento llamado “**regresión lineal**”.

Dado que el indicador variable (POB) se codifica como 0 para una población y 1 para la otra, las ecuaciones que representan las presiones arteriales son:

$$PA = a + 0 + b_2 IMC \quad (POB=0)$$

en una población y :

$$PA = a + b_1 + b_2 IMC \quad (POB=1)$$

en la otra.

b₁ es entonces la distancia vertical entre las dos líneas, que corresponde a la diferencia ajustada en presión arterial promedio entre las poblaciones. **b₂** es la pendiente de la relación entre PA y IMC, i.e. el número de unidades de aumento en la PA asociado con una unidad de aumento en el IMC. Este término cumple el ajuste necesario para el IMC. “**a**” es una constante que habitualmente es necesaria para mover las líneas hasta su posición vertical correcta.

Del lado derecho de la figura, las dos líneas no son paralelas – hay una **interacción**. Dado que la distancia entre las líneas varía según el nivel de IMC, la distancia no puede ser considerado como una sola cifra. En la presencia de interacción, el modelo lineal para la presión arterial requiere el agregado de un “**término de interacción**” para representar las distancias variables entre las líneas:

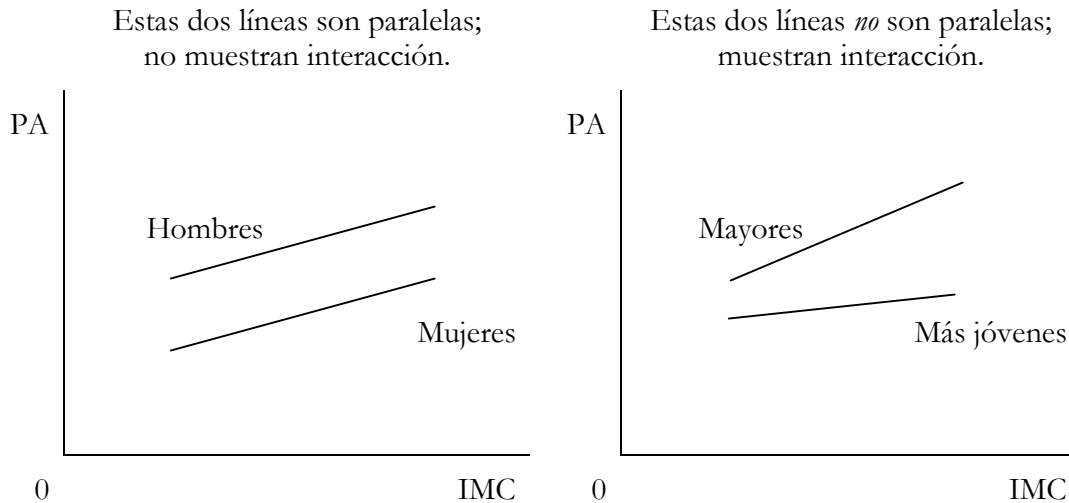
$$PA = a + b_1 POB + b_2 IMC + b_3 (POB) (IMC)$$

Con la POB codificada como 0 o 1, la primer población tendrá sus presiones arteriales modeladas por $PA = a + b_2 IMC$. Sin embargo, los datos en la segunda población se modelarán como:

$$PA = a + b_2 + b_2 IMC + b_3 IMC \quad (POB=1)$$

b3 representa un ajuste más para justificar la falta de paralelismo y por lo tanto la incapacidad de b1 por si solo para representar la distancia entre las líneas. La diferencia entre las dos poblaciones se planteará como $(b_1 + b_3 IMC)$, de manera que será diferente para los diferentes niveles de IMC.

Ilustración de la interacción estadística



Si la figura de la izquierda representa la relación entre la presión arterial (PA) y el índice de masa corporal (IMC) en hombres (línea superior) y mujeres (línea inferior), entonces la gráfica muestra que la asociación de masa corporal y presión arterial es igual de fuerte en ambos sexos – una unidad de aumento de índice de masa corporal en hombres y una unidad de aumento en mujeres se asocian ambas con el mismo aumento en la presión arterial. Por lo tanto no hay interacción (estadística).

Por el contrario, si la figura de la derecha representa la relación en las personas mayores (línea superior) y personas jóvenes (línea inferior), la gráfica indica una interacción entre el índice de masa corporal y la edad – un aumento de una unidad en el índice de masa corporal en personas mayores se asocia con un mayor aumento en la presión arterial que un aumento de una unidad en las personas más jóvenes.

Los estadísticos utilizan el término “interacción” para referirse a esta última situación, en que las ecuaciones para distintos grupos difieren en cantidades variables en una escala dada (p.ej., la interacción puede estar presente en una escala común pero no en una escala logarítmica).

Interacción biológica

Los epidemiólogos están más interesados en lo que Rothman y Greenland llaman la “interacción biológica”. La interacción biológica se refiere a las interdependencias en las redes causales, como las

que se discutieron al principio del capítulo. Dichas interdependencias – situaciones en que un factor puede potenciar o inhibir el efecto de otro – tienen implicancias para comprender la etiología de la enfermedad o la efectividad de los tratamientos o intervenciones. Los investigadores de laboratorio pueden fácilmente observar dichas interdependencias, pero los epidemiólogos debemos contentarnos con el análisis de datos clínicos o poblacionales.

Hace más de dos décadas (Causas, *Am J Epidemiol*, 1976), Rothman introdujo una representación esquemática de la multicausalidad en este sentido biológico o algún otro mecanicista. Él ha continuado elaborando este modelo esquemático y lo utiliza para ilustrar y explicar relaciones entre las relaciones percibidas por la epidemiología y las “relaciones biológicas”.

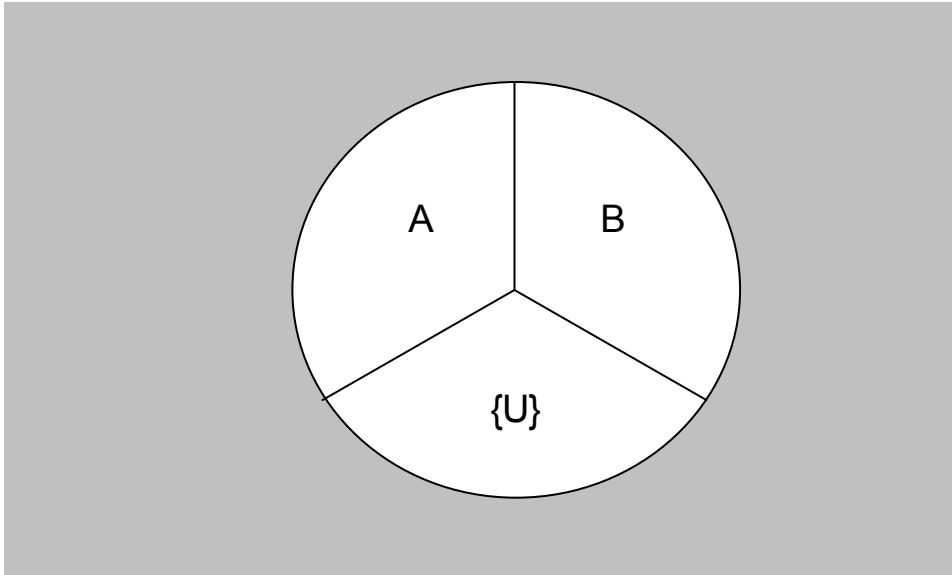
El modelo de Rothman prevé las redes causales (“causas suficientes”) como conjuntos de “causas componentes”. Una “causa suficiente” es cualquier conjunto de causas componentes que en forma simultánea o secuencial desencadenan la enfermedad. “Causas componentes” son las condiciones individuales, características, exposiciones, y otros requisitos (p.ej., tiempo) que activan las redes causales. Dado que siempre existen causas componentes que son desconocidas o no son de interés para un enfoque particular, las causas suficientes incluyen un componente que las representa. Exploremos como funciona el modelo de Rothman.

“Causa” – (1) un evento, condición o característica que juega un rol esencial en el desencadenamiento de una enfermedad (esta es una “causa componente”; o (2) una cantidad de componentes varios que actúan en conjunto.

“Causa Suficiente” – Conjunto de condiciones y eventos “mínimos” que inevitablemente produce una enfermedad; ninguna de las condiciones es superflua; la mayor parte de los componentes son desconocidos.

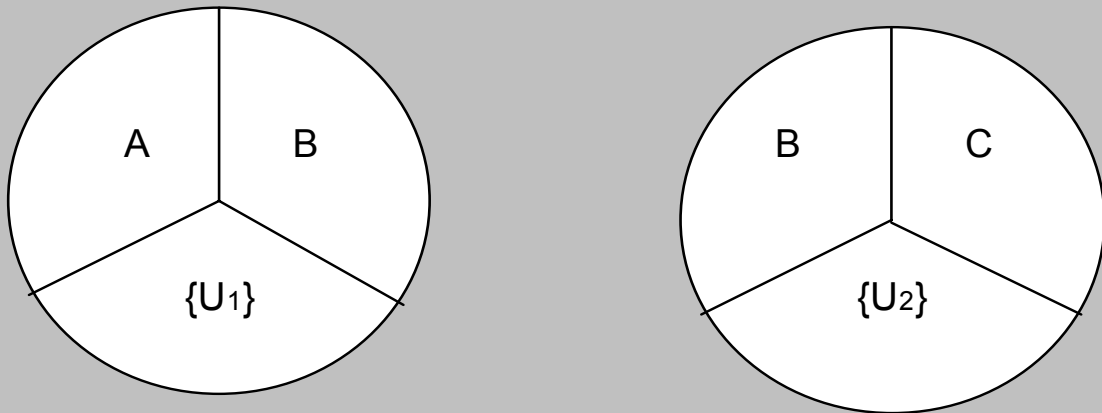
“Causa Necesaria” – Una causa componente que debe estar presente para que la enfermedad ocurra.

El círculo más abajo representa una causa suficiente, p.ej., una red, una cadena, o un mecanismo que puede causar una enfermedad particular u otro resultado. Si todos los componentes están presentes, entonces la enfermedad ocurre (en analogía con el juego de Bingo.) A y B representan causas componentes. Para que esta causa suficiente sea efectiva, tanto A como B deben estar presentes. {U} representa los factores desconocidos en el trasfondo que también deben estar presentes para que esta causa suficiente pueda actuar.

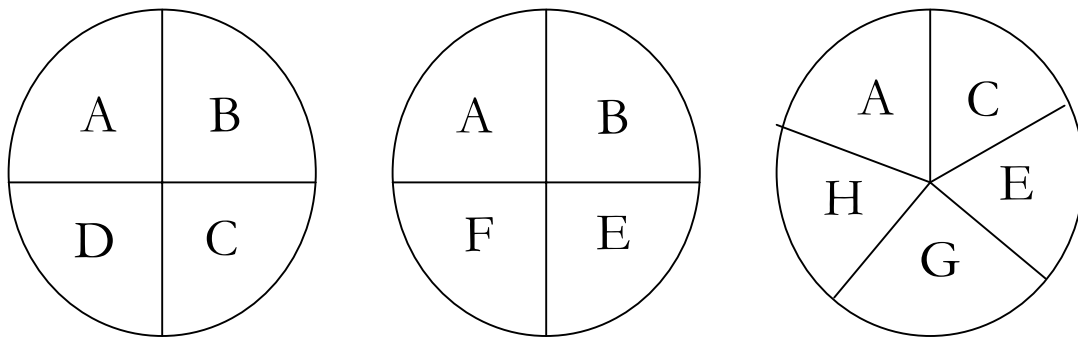


Si este esquema (modelo de realidad biológica, química, física, fisiológica, etc.) representa el principal o el único camino hacia el resultado, las causas componentes A y B tienen efectos interdependientes. Cada causa componente debe estar presente para que la otra ejerza su efecto. Podríamos decir que son sinérgicos. La situación del favismo podría representarse de esta manera, siendo A el consumo de habas y B la actividad de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa determinada genéticamente. Si esta causa suficiente es la única cadena causal por el cual puede ocurrir la enfermedad, esta sinergia es absoluta: sin A, B no tiene efecto; con A, B tiene efecto si están presentes los demás componentes {U}; sin B, A no tiene efecto; con B A tiene efecto (cuando {U} está presente.) (Si cualquiera de los factores es preventivo, entonces A o B representa su ausencia.)

Si hubiera otras cadenas causales que contienen B pero no A, la ausencia de A no eliminaría completamente el efecto de B. Esta última situación, ilustrada abajo, puede caracterizarse como una sinergia intermedia, parcial o relativa. B puede ahora influir en el riesgo de la enfermedad aún en ausencia de A.



A se ha convertido así en un modificador relativo del efecto de B. B, sin embargo, sigue siendo un modificador absoluto del efecto de A, porque A no tiene efecto en ausencia de B. También podemos señalar que la causa componente B es una causa necesaria, dado que no hay causa suficiente (cadena causal) que pueda actuar salvo que B esté presente.



En este esquema, G y H ejercen sinergia absoluta, dado que ninguno de los dos actúa en ausencia del otro. B y C tienen una sinergia parcial con respecto uno al otro, dado que sus efectos combinados exceden lo que se esperaría conociendo sus efectos por separado.

Aplicando el modelo de Rothman a los conceptos (período de inducción) y medidas epidemiológicas

En nuestra discusión sobre la historia natural de la enfermedad, definimos al período de inducción como el tiempo entre la exposición inicial y el desarrollo de la enfermedad. Dado que las cadenas

causales involucran múltiples causas componentes, en el modelo de Rothman el concepto del período de inducción se refiere a las causas componentes más que a la enfermedad. El período de inducción con respecto a una causa componente particular es el tiempo habitualmente requerido para que se hagan aparentes las demás causas componentes. Si fuera necesario, una causa componente puede ser definida como un período de tiempo (p.ej., para que un agente microbiano se multiplique.) Por definición, el período de inducción para que actúe la última causa componente tiene una duración de cero.

Otro tema aún más importante es que en situaciones de multicausalidad, la ocurrencia, extensión, asociación e impacto de una enfermedad dependen todos de la prevalencia de las causas componentes relevantes en las poblaciones bajo estudio. Mientras que ya hemos reconocido anteriormente que la incidencia y/o prevalencia de una enfermedad u otro fenómeno depende de las características de la población, no hemos estudiado las implicancias de este aspecto para otras medidas epidemiológicas. Por ejemplo, hemos hablado en general sobre la fuerza de asociación como si fuera una característica de una relación exposición-enfermedad. Pero aunque a menudo se trata como tal, la fuerza de asociación se ve afectada fundamentalmente por la prevalencia de las otras causas componentes requeridas, que casi siempre existen.

El modelo de Rothman ayuda a ilustrar estas relaciones en situaciones en que está presente una interdependencia biológica (término usado en general para denominar cualquier interdependencia causal.) Un punto básico es que la incidencia de la enfermedad en personas realmente no expuestas a un factor de estudio señala la existencia de por lo menos una causa suficiente (red causal) que no involucra el factor de estudio. Si las personas expuestas tienen una prevalencia mayor de las causas componentes que constituyen esta causa suficiente, su tasa de enfermedad será más alta. Este proceso es la base sobre la cual ocurre el fenómeno de confusión.

En segundo lugar, dado que muy pocas exposiciones son suficientemente potentes como para causar la enfermedad totalmente por sí mismas, la tasa de enfermedad en las personas expuestas dependerá también de la prevalencia de otras causas componentes que comparten las redes causales (causas suficientes) con la exposición. Las medidas de asociación y de impacto dependerán también, por lo tanto, de la prevalencia de otras causas componentes, dado que estas medidas se derivan de las tasas de incidencia.

En tercer lugar, si dos componentes causales comparten una misma red causal, el menos frecuente de los dos componentes causales parecerá ser un determinante más fuerte del resultado, sobretodo si los componentes restantes son comunes. Igual que en economía, el factor limitante en la producción muestra la presión mayor sobre el alza del precio.

En cuarto lugar, la proporción de la enfermedad atribuible (i.e., PRA) a una causa componente depende de la prevalencia de las demás causas componentes que comparten esta red causal o redes causales a las que contribuye. Este resultado es así porque si la fuerza de asociación depende de las prevalencias, también deberían hacerlo las proporciones atribuibles. Sin embargo, las proporciones atribuibles para las distintas causas componentes no son aditivas y a menudo sumarán más de 1.0. Por ejemplo, si dos causas componentes están en la misma red causal, el riesgo total o tasa asociada

con esa red puede ser atribuida a cada uno de los dos componentes. La ausencia de cualquiera de los dos componentes impide la ocurrencia del daño.

Ejemplo de la fenilcetonuria

Un ejemplo de estas relaciones, a partir del artículo al cual nos referimos anteriormente, (Causes, *Am J Epidemiol* 1976; 104:587-92), es el desencadenamiento de fenilcetonuria (PKU), una condición que, igual que el favismo, está vinculado a un factor de la dieta (fenilalanina, un aminoácido) y un defecto congénito. Los niños con el gen de PKU que ingieren más de una cantidad mínima de fenilalanina desarrollan severos efectos neurológicos incluyendo retardo mental. Un “pastel causal” para este ejemplo sería igual al primero de este capítulo, siendo A el gen para PKU y B la fenilalanina de la dieta.

Dado que las dietas en el Oeste típicamente contienen fenilalanina, si no se toman medidas de prevención específicas (tamizaje universal de los recién nacidos e implementación de una dieta especial) casi todos los niños con el gen PKU desarrollarán manifestaciones clínicas. La razón de riesgos para el gen PKU es por lo tanto enorme; el gen PKU es una causa “fuerte”. En contraste, la fenilalanina es una causa “débil”, ya que casi todos los niños están expuestos a ella y sólo una pequeñísima proporción desarrolla fenilcetonuria clínica. Sin embargo, en una sociedad en que una proporción importante de la población tiene el gen y las dietas infantiles raramente contienen fenilalanina, la fenilalanina de la dieta aparecerá como la causa fuerte y el gen de PKU como la causa débil! (Recuerda: “Toda medida en epidemiología es un promedio ponderado ...”)

Ejemplo numérico - favismo

Para seguir ahondando en estas ideas, construyamos un ejemplo numérico. Supongamos que en una población de 10,000,000, hay dos causas suficientes de favismo, una que involucra tanto la deficiencia de GPDH y la ingesta de habas, y una segunda que no involucra ninguno de estos factores. Supongamos que:

- 1% de la población (100,000 personas) tiene deficiencia de GPDH;
- 20% (2,000,000) de la población consume habas;
- Estos dos factores se distribuyen en forma independiente uno del otro, de manera que 20,000 personas tienen ambos factores (20,000 = 1% de los 2,000,000 consumidores de habas = 20% de las 100,000 personas con deficiencia de GPDH).
- Todas las demás causas componentes {U} necesarias para desencadenar el favismo a partir de la primer causa suficiente están presentes en forma simultánea en 10% de las personas, independientemente de otros factores de riesgos;
- La causa suficiente que no involucra las habas o la deficiencia de GPDH ocurre en 0.03% de la población, nuevamente, independientemente de otros factores/causas componentes. (Estamos suponiendo que la definición de favismo no requiere la participación de las propias habas.)

En esta situación, la primer causa suficiente actuará en la proporción esperada $1\% \times 20\% \times 10\% = 0.02\%$ de la población en la cual todos estos componentes están presentes, i.e., 2,000 casos. La segunda causa suficiente ocurrirá en 3,000 personas, no importando la deficiencia de GPDH y/o el consumo de habas. La tabla a continuación muestra lo que podríamos esperar observar en varios subconjuntos de la población.

Incidencia de favismo por subgrupo poblacional

Sub-población	N	Incidencia	Casos
Personas que no consumen habas y no tienen deficiencia de GPDH; [N = $80\% \times 99\% \times 10,000,000$; los casos surgen a través del segundo mecanismo causal]	7,920,000	0.03%	2,376
Personas que consumen habas pero no tienen deficiencia de GPDH [N = $20\% \times 99\% \times 10,000,000$; los casos surgen sólo a través del segundo mecanismo causal]	1,980,000	0.03%	594
Personas con deficiencia de GPDH que no consumen habas [N = $1\% \times 80\% \times 10,000,000$; los casos surgen sólo a través del segundo mecanismo causal]	80,000	0.03%	24
Personas con deficiencia de GPDH que consumen habas N= $1\% \times 20\% \times 10,000,000$; 10% (2,000 casos) ocurren en el 10% con los restantes causas componentes; además, 0.03% de los (6 casos) adquieren favismo a través del segundo mecanismo; (se espera que 0.6 personas estén expuestas a ambos mecanismos de manera que son restados al total anterior.)]	20,000	10.03%	2,005.4
Total	10,000,000	0.05%	4,999.6

A partir de esta tabla podemos calcular las incidencias (crudas) y las razones de incidencia para cada exposición:

Incidencia y razones de incidencia de favismo (crudas)

Deficiencia de GPDH		
Presente	2.03%	
(2,030 casos / 100,000 personas)		
Ausente	0.03%	
(2,970 / 9,900,000 personas)		
Razón de Incidencia		67.67
Consumen habas		
Si	0.13%	
(2,600 casos / 2,000,000)		
No	0.03%	
(2,400 / 8,000,000)		
Razón de incidencias		4.33

De hecho, el factor de menor frecuencia (la deficiencia de GPDH) tiene la mayor razón de incidencias. Si aumentamos la prevalencia de la deficiencia de GPDH sin cambiar los demás parámetros, la razón de incidencias para el consumo de habas aumentará. Una hoja de cálculo es una forma conveniente para ver el efecto de la variación de prevalencias sobre las razones de incidencia (ver la página web para bajar una hoja de cálculo excel.)

En suma – lo que observamos como fuerza de asociación depende de manera importante sobre la prevalencia de otras causas componentes.

El ejemplo anterior también demuestra la imposibilidad de sumatoria de la proporción de riesgo atribuible [$PRA = (RR-1)/RR$]:

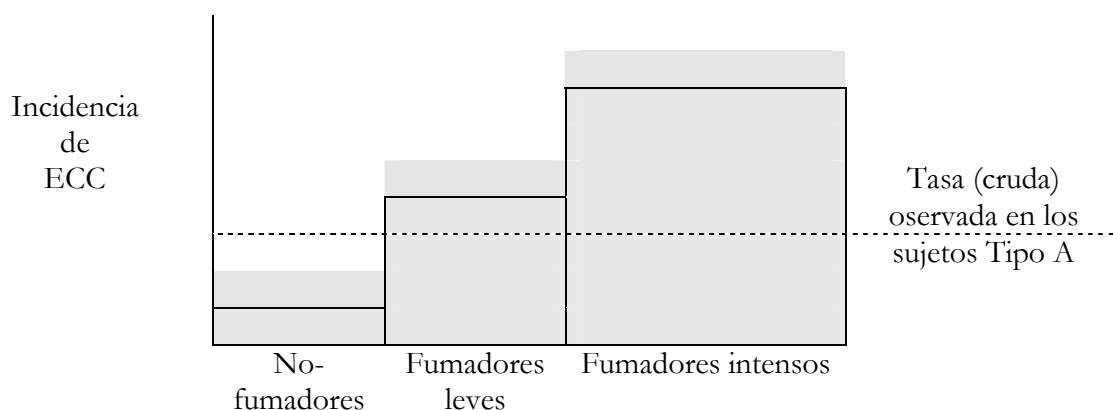
$$\begin{array}{l}
 \text{PRA de la deficiencia de GPDH} \quad \frac{67.67 - 1}{67.67} = 98.5 \% \\
 \\
 \text{PRA del consumo de habas} \quad \frac{4.33 - 1}{4.33} = 76.9 \%
 \end{array}$$

Claramente estas PRA no suman 100%, ni, cuando lo pensamos un poco, deberían.

Antes de continuar con los diagramas de Rothman, necesitamos visitar de nuevo a un viejo amigo, los promedios ponderados.

Tasas crudas como promedios ponderados

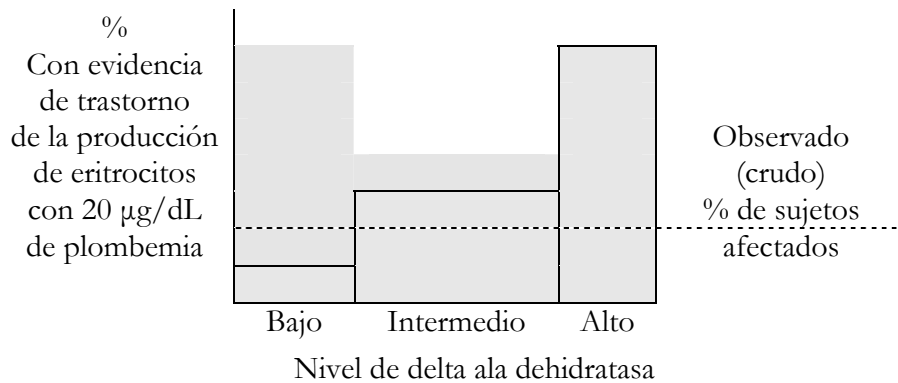
Recordemos el ejemplo del comportamiento Tipo A y la incidencia de la ECC con el cual comenzamos el capítulo sobre el Fenómeno de Confusión. En ese ejemplo, los fumadores tenían una incidencia mucho mayor de ECC que los no fumadores. Dado que el grupo de Tipo A consistía fundamentalmente de fumadores, su incidencia de ECC fue mayor que la del Grupo B, que estaba formado esencialmente por no fumadores. Si hubiera tres grupos de hábito de fumar, la incidencia del Tipo A sería un promedio ponderado de las tasas de cada uno de los tres grupos de hábito de fumar (ver diagrama.)



De manera que cuando comparamos grupos, es importante poner atención a la distribución de sus factores de riesgo. En el capítulo sobre el fenómeno de confusión, sin embargo, consideramos sólo subgrupos definidos por otros factores de riesgo (independientes.). Ahora veremos que deberemos ampliar nuestro enfoque para incluir subgrupos definidos por variables que pueden influir sobre el efecto de la exposición aún cuando esas variables no tengan efecto en su ausencia.

Dado que cada tasa que observamos en una población es un promedio ponderado de las tasas para sus subgrupos componentes, este principio debe aplicarse a un grupo de personas expuestas también. De esta manera, la incidencia en el grupo expuesto depende de la composición del grupo con respecto a factores que se encuentran en la misma red causal que la exposición. Un ejemplo claro son los factores genéticos, sobre los cuales aprenderemos mucho más gracias a la revolución de la biología molecular.

Por ejemplo, se ha asegurado que la susceptibilidad a trastornos en la producción de células rojas por la exposición a plomo a niveles bajos varía según el nivel genéticamente controlado de la enzima delta ala dehidratasa (D-ALA). Si ese es el caso, en un grupo de niños con un nivel dado de plomo en sangre (p.ej., 20 microgramos/dL), la proporción con evidencia de trastornos en la producción de eritrocitos reflejaría un promedio ponderado de las proporciones en cada subgrupo definido por los niveles de la enzima.



Otro ejemplo es que los niveles de LDL colesterol reflejan tanto el consumo en la dieta de grasas saturadas y colesterol como el genotipo ApoE (de Shpilberg *et al.*, 1997.) Se ha visto que en comparación con las personas con el alelo más común (E3), los que tienen el alelo E2 tienen un nivel promedio de colesterol más bajo y aquellos con el alelo E4 tienen niveles más altos. Por lo tanto los niveles de colesterolemia asociados con la ingesta de grasas en la dieta de una determinada población dependerá de la distribución de estos tres genotipos.

Otro ejemplo es la incidencia del tromboembolismo venoso. El fuerte efecto de los anticonceptivos orales (ACO) sobre el tromboembolismo venoso fue uno de los primeros riesgos reconocidos para los ACO. Datos recientemente obtenidos de Vandenbroucke *et al.* (Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Bio Med J* 1996;313:1127-1130) muestran una incidencia global de 0.8 por 10,000 años-mujeres que aumenta a 3.0 por 10,000 años-mujeres con el uso de ACO. Pero entre las usuarias de ACO que también son portadoras de una mutación del factor V (asociada a la resistencia a la proteína C activada), la incidencia aumenta a 28.5 por 10,000 años-mujeres (de Shpilberg *et al.*, 1997.) De manera que la incidencia del tromboembolismo venoso en la población y los efectos de los ACO se ven influidos de manera importante por la prevalencia poblacional de la mutación del factor V.

O sea que no importa qué fenómeno estemos investigando, debemos tener en cuenta tanto sus factores de riesgo independientes como los factores que sólo aparentan modificar el efecto de una exposición de interés (que de ahora en adelante llamaremos “modificador del efecto”). Esta es una de las razones por las cuales siempre estratificamos los datos por factores sociodemográficos. Los factores que afectan la susceptibilidad pueden co-variar con características demográficas como edad, sexo, región geográfica, y recursos socioeconómicos, aún cuando no tengan un rol propio en la causalidad del fenómeno.

Dado que la distribución de los modificadores del efecto puede afectar las tasas de enfermedad, también afectará las comparaciones entre las tasas de los sujetos expuestos y no expuestos. Pero si el modificador del efecto no es en sí mismo un factor de riesgo para la enfermedad – i.e., si en ausencia de la exposición de interés los modificadores del efecto no están asociados con el riesgo de enfermedad – entonces el modificador del efecto puede producir el fenómeno de confusión de la asociación solamente entre los grupos con diferentes niveles de exposición, no entre un grupo expuesto y no expuesto.

Varios ejemplos ayudarán a esclarecer estos puntos. Supongamos por el momento, que el asbestos no tiene efecto sobre la incidencia del cáncer de pulmón independientemente del hábito de fumar, pero el hábito de fumar tiene efecto por sí mismo y en forma sinérgica con el asbestos. Un estudio de los dos factores podría producir los siguientes datos:

**Tasas de cáncer de pulmón según exposición al hábito de fumar y asbestos
(por 100,000 personas-años)**

Fumadores	
Expuestos a asbestos	602
No expuestos a asbestos	123
No fumadores	
Expuestos a asbestos	11
No expuestos a asbestos	11

A partir de estos datos concluiríamos (dejando de lado todos los temas de significancia estadística, sesgo, y demás) que (a) el hábito de fumar aumenta el riesgo de cáncer de pulmón y (b) el asbestos sólo lo hace en fumadores. El hábito de fumar surge como un factor de riesgo, y el asbestos como un modificador del hábito de fumar. El hábito de fumar también se puede decir que es un modificador absoluto del efecto del asbestos, dado que el efecto de este último es nulo sin el hábito de fumar y dramático cuando está presente. La razón de tasas para el cáncer de pulmón en fumadores versus no fumadores es de 55 entre los expuestos al asbestos y de 11 entre los no expuestos.

Si no hubiésemos analizado nuestros datos por separado según la exposición al asbestos, la tasa de cáncer de pulmón en los no fumadores aún sería 11 por 100,000 personas-años. Pero la tasa en fumadores se encontraría entre 123 y 602. El valor exacto dependería de la proporción de fumadores expuestos al asbestos. De igual manera, la razón de tasas para el cáncer de pulmón y el hábito de fumar se encontraría entre 11 y 55. De manera que la razón de tasas cruda para el cáncer de pulmón y el hábito de fumar siempre se encontraría en el rango de las razones específicas por estrato.

El hecho de que la razón de tasas cruda difiera de las razones de tasas específicas por estrato no significa que está presente el fenómeno de confusión. No importando que proporción existe de sujetos expuestos a asbestos, la relación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón no puede deberse a la exposición al asbestos, aunque la fuerza de esa relación dependerá del grado de exposición al asbestos. Si la razón de tasas cruda puede ser expresada como promedio ponderado de las razones específicas por estrato, entonces el fenómeno de confusión no está presente.

Los resultados anteriores se mantendrán siempre y cuando el modificador del efecto no tenga efecto en ausencia de la exposición y la comparación de interés sea entre los grupos expuesto y no expuesto. Un punto de interés teórico es que el tipo situación antes descrita nos llevó a enfocar nuestra discusión del fenómeno de confusión sobre el problema de una asociación entre la potencial variable de confusión y la enfermedad entre los no expuestos. Una asociación entre los expuestos podría reflejar una modificación del efecto más que un efecto causal independiente (i.e., entre las

personas expuestas, las tasas de enfermedad son más altas entre aquellos que también están expuestos a un modificador, aún si eso no ocurre entre las personas no expuestas.)

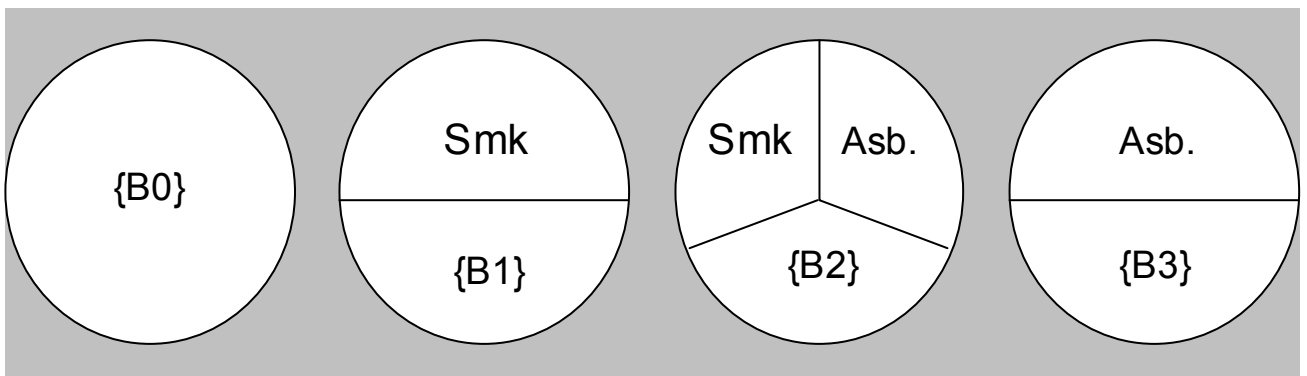
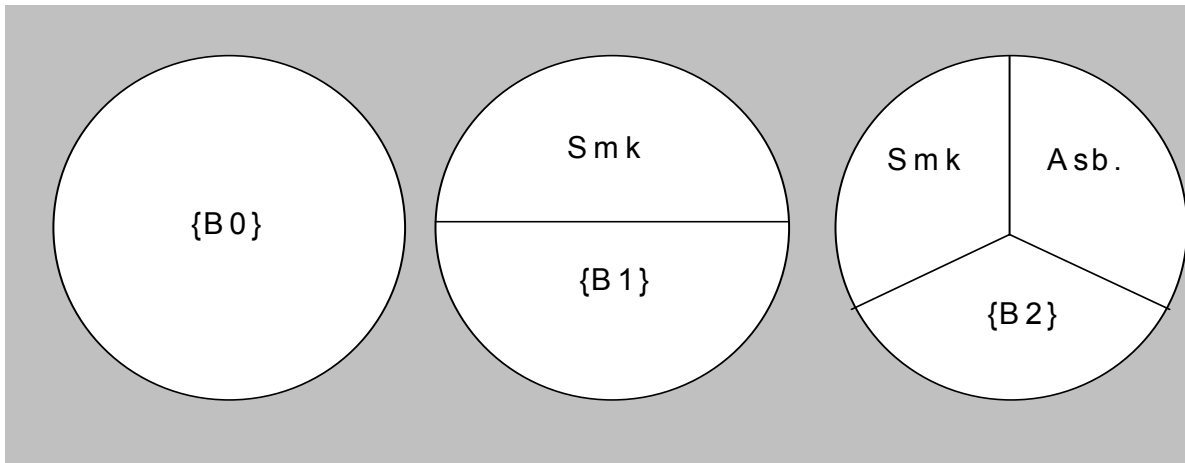
Dado que un modificador del efecto, que no tiene efecto independiente sobre el daño, sí altera el riesgo o la tasa en presencia de la exposición, un modificador del efecto puede producir el fenómeno de confusión en las comparaciones entre los grupos expuestos en distintos grados. Supongamos, por ejemplo, que dividimos los fumadores de la tabla anterior en fumadores leves y fumadores intensos. Supongamos además que la mayoría de los fumadores leves están expuestos al asbestos y la mayoría de los fumadores intensos no lo están. Podríamos entonces observar una tasa de cáncer de pulmón mayor entre los fumadores leves (debido a su mayor exposición al asbestos) que entre los fumadores intensos (en que la tasa no ha sido aumentada por asbestos.) La siguiente tabla muestra un ejemplo numérico de dicha situación.

**Tasas de cáncer de pulmón según nivel del hábito de fumar y exposición a asbestos
(por 100,000 personas años)**

Fumadores intensos - global	(200-1,000)
Expuestos a asbestos	1,000
No expuestos a asbestos	200
Fumadores leves - global	(100-500)
Expuestos a asbestos	500
No expuestos a asbestos	100
No fumadores - global	(11)
Expuesto a asbestos	11
No expuestos a asbestos	11

Aquí, el asbestos por sí sólo no tiene efecto, el hábito intenso de fumar en ausencia de asbestos tiene tasas que son el doble de las de los fumadores leves, y el asbestos aumenta las tasas de cáncer de pulmón cinco veces en los fumadores. Si 60% de los fumadores leves pero sólo 10% de los fumadores intensos están expuestos al asbestos, la tasa global de cáncer de pulmón en los fumadores leves ($340 = \{500 \times 0.60 + 100 \times 0.40\}$) excederá la de los fumadores intensos ($280 = \{1,000 \times 0.10 + 200 \times 0.90\}$).

Mientras que las situaciones anteriores pueden en principio parecer complejas, simplemente reflejan distintos aspectos de promedios ponderados, de manera que con un poco de práctica el misterio desaparece. Una complejidad adicional emerge, sin embargo, cuando consideramos la modificación del efecto por una variable que tiene efecto sobre el daño a través de un mecanismo que no involucra la exposición de interés, i.e., un efecto independiente. Compara estos dos esquemas causales:



donde $\{B_0\}$, $\{B_1\}$, $\{B_2\}$, y $\{B_3\}$ son probablemente conjuntos que se superponen de factores de fondo (desconocidos) que son necesarios porque: (1) las personas que no están expuestas ni al humo del cigarrillo ni al asbestos también padecen cáncer de pulmón, aunque con una tasa muy baja; (2) no todas las personas que fuman padecen cáncer de pulmón; etc. [Nota: estos son iguales a los $\{U\}$ de Rothman. Yo prefiero usar diferentes subíndices para aclarar que distintos mecanismos causales generalmente involucran distintos factores de fondo necesarios. De otra manera, todas las personas susceptibles a desarrollar la enfermedad a través de un mecanismo causal que involucra una exposición (p.ej., el hábito de fumar) se enfermarían igual a través del mecanismo “no expuesto” aún sino están expuestos, de forma que la exposición no puede asociarse con un aumento de la tasa de enfermedad.]

La configuración de tres caminos representa la situación que acabamos de ver, en que el asbestos no tiene efecto en los no fumadores. Si aplicamos los datos del ejemplo numérico anterior en la configuración de los mecanismos causales, vemos que la tasa que corresponde al primer mecanismo causal ($\{B_0\}$) es 11/100,000 p-a. La tasa que corresponde al segundo mecanismo causal (Fum | $\{B_1\}$) es 112/100,000 p-a (123 – 11: la diferencia de densidad de incidencias, dado que las personas que fuman y que por lo tanto pueden desarrollar la enfermedad a través del segundo mecanismo causal también corren riesgo de desarrollar la enfermedad por el primer mecanismo causal.) De igual manera, la tasa que corresponde al tercer mecanismo causal (Fum | Asb | $\{B_2\}$) es

(602-112-11)/100,000 p-a (dado que hemos observado 602 para las personas que tienen ambas exposiciones, pero que podrían haber desarrollado la enfermedad por cualquiera de los dos primeros mecanismos.) Estas diferentes tasas de enfermedad presumiblemente corresponden a las prevalencias de $\{B_1\}$, B_2 , y $\{B_3\}$.

La configuración de cuatro mecanismos sí muestra un efecto independiente del asbestos. En esta configuración, vemos que puede ocurrir el fenómeno de confusión por el efecto del asbestos. Es más, ahora se hace más difícil evaluar la modificación del efecto como “un efecto mayor que el esperado de la suma de los efectos de cada variable actuando sola”. El problema es: si cada variable tiene un efecto por sí misma, ¿qué es lo que esperamos de sus efectos combinados como para poder decir que hemos observado algo diferente de ello?

Consideremos, por ejemplo, los datos reales sobre la relación del hábito de fumar y el asbestos con las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón (de E. Cuyler Hammond, Irving J. Selikoff, and Herbert Seidman. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Annals NY Acad Sci* 1979; 330:473-90).

**Tasas de cáncer de pulmón estandarizadas por edad según
hábito de fumar y exposición al asbestos
(por 100,000 personas-años)**

	Fumadores	No fumadores
Expuestos al asbestos	602	58
No expuestos al asbestos	123	11

Cuando calculamos las tasas de enfermedad que corresponden a cada uno de los mecanismos causales en la configuración inferior de las “tortas” mostradas anteriormente, los dos mecanismos de la izquierda tienen las mismas tasas que en la configuración superior. La tasa que corresponde al mecanismo más a la derecha (Asbestos | $\{B_3\}$) es $58-11 = 47/100,000$ p-a. La tasa que corresponde al tercer camino causal (Fum | Asb | $\{B_2\}$) se ve ahora reducida dado que algunos de los casos con ambas exposiciones podían deberse al efecto del asbestos. De manera que la tasa que corresponde al tercer mecanismo es ahora $(602-112-11-47)/100,000$ p-a = $410/100,000$ p-a.

Podríamos resumir estas tasas y razonar como sigue:

Aumento debido al hábito de fumar	123 – 11 = 112
Aumento debido al asbestos	58 – 11 = 47
Aumento total esperado por ambos factores	112 + 47 = 159
Aumento total observado	602 – 11 = 591 !

Dado que el aumento debido al efecto combinado excede de manera importante lo esperado por nuestro modelo (aditivo), concluimos que el efecto es sinérgico.

De otra manera, podemos razonar en términos relativos:

Aumento relativo debido al hábito de fumar	$123 / 11 = 11.2$
Aumento relativo debido al asbestos	$58 / 11 = 5.3$
Aumento total esperado debido a ambos factores	$11.2 \times 5.3 = 59.4$
Aumento total observado	$602 / 11 = 54.7$

Esta vez el aumento observado y el esperado por nuestro modelo (multiplicativo) se acercan bastante, de manera que concluimos que no hay modificación del efecto. Nos enfrentamos entonces con una situación en que la decisión sobre la modificación del efecto depende del modelo que empleemos para llegar a un efecto conjunto esperado para comparar con el efecto conjunto observado (o dicho de otra manera, depende de la escala de medición, de ahí el término “modificación de la medición del efecto”).

Antes de seguir explorando este dilema, debemos expresar los modelos aditivo y multiplicativo en forma explícita. Para hacer eso debemos introducir una nomenclatura en que “1” indica la presencia de un factor, un “0” indica la ausencia de un factor, el subíndice R representa el primer factor de riesgo, y el segundo subíndice representa el segundo factor de riesgo (ver más adelante.)

Nomenclatura para los efectos conjuntos

- R_1 Riesgo o tasa en presencia de un factor, ignorando la presencia o ausencia de otros factores identificados
- R_0 Riesgo o tasa en ausencia de un factor, ignorando la presencia o ausencia de otros factores identificados
- R_{11} Riesgo o tasa cuando ambos (dos) factores están presentes
- R_{10} Riesgo o tasa cuando el primer factor está presente pero no el segundo
- R_{01} Riesgo o tasa cuando sólo el segundo factor está presente
- R_{00} Riesgo o tasa cuando ninguno de los dos factores están presentes (i.e., riesgo debido a factores de fondo)
- DR_{11} Diferencia entre el riesgo o la tasa cuando ambos factores están presentes y el riesgo o diferencia cuando ninguno de los factores está presente
- DR_{10} Diferencia entre el riesgo o la tasa cuando sólo el primer factor está presente y el riesgo o tasa cuando ninguno de los factores está presente
- DR_{01} Diferencia entre el riesgo o la tasa cuando sólo el segundo factor está presente y el riesgo o la tasa cuando ninguno de los factores está presente
- RR_{11} Razón del riesgo o la tasa cuando ambos factores están presentes dividido por el riesgo o la razón cuando ninguno de los factores está presente
- RR_{10} Razón del riesgo o la tasa cuando sólo el primer factor está presente dividido por el riesgo o la razón cuando ninguno de los factores está presente
- RR_{01} Razón del riesgo o la tasa cuando sólo el segundo factor está presente dividido por el riesgo o la razón cuando ninguno de los factores está presente

El uso de los dos subíndices implica un análisis estratificado. El primer subíndice indica la presencia o ausencia del primer factor; el segundo subíndice, presencia o ausencia del segundo factor. Por ejemplo, R_{10} se refiere a la tasa de las personas expuestas al primer factor pero no al segundo. Esa tasa puede ser llamada la tasa para los expuestos (al factor 1) en el estrato sin el factor 2; de igual manera, R_{10} se puede considerar la tasa de los no expuestos (al factor 2) en el estrato en que el factor 1 está presente. Por el contrario, un único subíndice significa que el factor está presente, estando otros factores presentes o no presentes (i.e., crudo con respecto a otros factores.) Los factores de “fondo” y el riesgo R_{00} asociado con ellos se supone que se distribuye en forma uniforme en todos los estratos.

Modelo Aditivo

Bajo el modelo aditivo, el aumento en la tasa o riesgo de una combinación de factores es igual a la suma de los aumentos de cada factor aislado. Podemos expresar esta aseveración algebraicamente usando la diferencia de tasas (o riesgos):

$$R_{11} - R_{00} = R_{10} - R_{00} + R_{01} - R_{00} \quad (A1)$$

$$DR_{11} = DR_{10} + DR_{01} \quad (A2)$$

Usando álgebra elemental y la definición de la diferencia de tasas, también podemos plantear el modelo aditivo como:

$$R_{11} = R_{00} + DR_{10} + DR_{01} \quad (A3)$$

i.e., la tasa esperada cuando ambos factores están presentes es la tasa de fondo (R_{00} , ninguno de los dos factores está presente) más la diferencia de tasas asociada con el primer factor más la diferencia de tasas asociada con el segundo factor. Otra expresión equivalente es:

$$R_{11} = R_{10} + R_{01} - R_{00} \quad (A4)$$

Dado que $RR_{11} = R_{11}/R_{00}$, $RR_{10} = R_{10}/R_{00}$, y $RR_{01} = R_{01}/R_{00}$, podemos expresar el modelo aditivo en términos de razón de riesgos (o tasas), dividiendo cada término en la expresión A1 por el riesgo de fondo, R_{00} .

$$RR_{11} - 1 = RR_{10} - 1 + RR_{01} - 1 \quad (A5)$$

Una ventaja de esta expresión es que la podemos usar aún cuando no tenemos las estimaciones de riesgos o diferencias de riesgos específicas. La expresión $(R_1 - R_0)/R_0$, o $RR - 1$, es denominada a veces el **riesgo en exceso** (relativo). El modelo aditivo, expresado en términos de exceso de riesgo, es por lo tanto:

$$\begin{array}{l} \text{Riesgo en exceso para A y B} \\ \text{juntos} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Riesgo en exceso} \\ \text{para A} \end{array} + \begin{array}{l} \text{Riesgo en exceso} \\ \text{para B} \end{array}$$

i.e., el riesgo en exceso es igual a la suma de los riesgos en exceso de cada factor aislado. Con esta expresión podemos evaluar el modelo aditivo aún a partir de datos de estudios caso-control.

Más de dos factores

Cuando hay tres factores, en forma análoga, tenemos:

$$RR_{111} - 1 = RR_{100} - 1 + RR_{010} - 1 + RR_{001} - 1 \quad (A6)$$

$$DR_{111} = DR_{100} + DR_{010} + DR_{001} \quad (A7)$$

$$R_{111} = R_{000} + DR_{100} + DR_{010} + DR_{001} \quad (A8)$$

y

$$R_{111} = R_{100} + R_{010} + R_{001} - 2 R_{000} \quad (A9)$$

De manera que el modelo aditivo puede considerarse basado en 1) la aditividad de los excesos de riesgo, 2) aditividad de las diferencias de riesgo, y/o 3) aditividad de los propios riesgos. La razón por la cual restamos el riesgo de fondo en la última de las fórmulas es que el riesgo en presencia de cualquiera de los factores incluye, necesariamente, el siempre presente riesgo de fondo. De manera que cuando sumamos el riesgo para un factor con el riesgo para otro factor, el riesgo de fondo es sumado dos veces. Así, cuando nos referimos a R_{ijk} como el riesgo (o la tasa) para un factor “aislado”, el término “aislado” en realidad significa “sin otros factores especificados”, dado que el riesgo de fondo, por definición, está siempre presente.

Modelo Multiplicativo

De una manera paralela, el modelo multiplicativo supone que el riesgo relativo (razón de riesgos, razón de tasas) para los factores que operan juntos es igual al producto de sus riesgos relativos:

$$RR_{11} = RR_{10} \times RR_{01} \quad (M1)$$

Multiplicando por el riesgo de fondo (R_{00}) obtenemos:

$$R_{11} = R_{00} \times RR_{10} \times RR_{01} \quad (M2)$$

y

$$R_{11} = R_{10} \times R_{01} / R_{00} \quad (M3)$$

i.e., el riesgo conjunto es igual al producto de 1) el riesgo de fondo multiplicado por el riesgo relativo de cada factor y/o 2) los riesgos individuales y el recíproco del riesgo de fondo. Para tres factores el modelo se transforma en:

$$RR_{111} = RR_{100} \times RR_{010} \times RR_{001} \quad (M4)$$

y

$$R_{111} = R_{000} \times RR_{100} \times RR_{010} \times RR_{001} \quad (M5)$$

y

$$R_{111} = R_{100} \times R_{010} \times R_{001} / (R_{000})^2 \quad (M6)$$

De nuevo, hay un riesgo o tasa de fondo en el denominador de cada riesgo relativo, de manera que cuando los riesgos relativos son convertidos a riesgos, el R_{000} en el numerador elimina uno de los tres R_{000} del denominador dejando solo dos en este último. Igual que antes, “aislado” significa sin otros factores especificados pero incluyendo el riesgo de fondo.

Señalemos sin embargo, que el modelo multiplicativo también puede ser escrito como un modelo aditivo en escala logarítmica (porque la suma de logaritmos es equivalente a la multiplicación de sus argumentos):

$$\ln(R_{111}) = \ln(R_{100}) + \ln(R_{010}) + \ln(R_{001}) - 2 \times \ln(R_{000}) \quad (M7)$$

Por esta razón, la diferencia entre los modelos aditivo y multiplicativo puede ser caracterizado como una escala de transformación. De manera que “la modificación del efecto” es dependiente de la escala.

Apartado opcional – Se puede demostrar también que un modelo multiplicativo es un modelo aditivo en escala natural más un término de interacción. Para dos factores: $R_{10} - R_{00}(R_{01}-R_{00})/R_{00}$, o en forma equivalente, $(R_{00})(RR_{10}-1)(RR_{01}-1)$ – esencialmente, agregamos un “factor de corrección”.

Modelo aditivo:

$$R_{11} = R_{10} + R_{01} - R_{00}$$

Modelo aditivo con un término de interacción:

$$R_{11} = R_{10} + R_{01} - R_{00} + R_{00} \times (RR_{10}-1) \times (RR_{01}-1)$$

Multiplicando para quitar el término de interacción:

$$R_{11} = R_{10} + R_{01} - R_{00} + R_{00} \times RR_{10} \times RR_{01} - R_{00} \times RR_{10} - R_{00} \times RR_{01} + R_{00}$$

Dividiendo ambos lados por R_{00} :

$$RR_{11} = RR_{10} + RR_{01} - 1 + RR_{10} \times RR_{01} - RR_{01} - RR_{10} + 1$$

Simplificando:

$$RR_{11} = RR_{10} \times RR_{01} = \text{el modelo multiplicativo}$$

[Fin del apartado]

La selección del modelo – aditivo, multiplicativo, u otro – no es un asunto terminado e involucra una variedad de consideraciones. Una consideración es la selección del modelo más simple que pueda representar los datos. Recordemos el ejemplo de un capítulo anterior:

**Ejemplo de los efectos relativos versus absolutos
en la incidencia del infarto agudo de miocardio (IAM)
en usuarias de anticonceptivos orales (AOC) por 100,000 mujeres-años**

Edad	Cigarrillos/día	AOC*	AOC*	RR**	RA***
30-39	0-14	6	2	3	4
	15 +	30	11	3	19
40-44	0-14	47	12	4	35
	15 +	246	61	4	185

Nota:

* Tasas por 100,000 mujeres-años

** RR= riesgo relativo (razón de tasas)

*** RA= riesgo atribuible (diferencia de tasas)

Fuente: Mann y cols. (presentado en un seminario por Bruce Stadel)

Aquí vemos que la razón de tasas es un índice más estable de la fuerza de asociación entre los AOC y el IAM en las diversas combinaciones de edad y hábito de fumar. De hecho, las tasas de IAM para muchas combinaciones de los tres factores de riesgo – edad, hábito de fumar y ACO – no se alejan de las esperadas basado en el modelo multiplicativo. Para ver esto, utiliza los modelos aditivo y multiplicativo recién presentados con los datos de la tabla anterior para rellenar las columnas de la extrema derecha de la siguiente tabla. Si escribimos las tasas para los tres factores de riesgo como R_{100} , R_{010} , and R_{001} , definiendo la tasa de fondo como R_{000} , entonces las tasas conjuntas para varias combinaciones de factores de riesgo serían:

Presencia de primer y tercer factor (fila 6):

$$R_{101} = R_{100} + R_{001} - R_{000} \quad (\text{modelo aditivo})$$

$$R_{101} = R_{100} \times R_{001} / R_{000} \quad (\text{modelo multiplicativo})$$

Presencia de primer y segundo factores (fila 7):

$$R_{110} = R_{100} + R_{010} - R_{000} \quad (\text{modelo aditivo})$$

$$R_{110} = R_{100} \times R_{010} / R_{000} \quad (\text{modelo multiplicativo})$$

Presencia de los tres factores (fila 8):

$$R_{111} = R_{100} + R_{010} + R_{001} - 2 R_{000} \quad (\text{modelo aditivo})$$

$$R_{111} = R_{100} \times R_{010} \times R_{001} / (R_{000})^2 \quad (\text{modelo multiplicativo})$$

Donde los tres factores son 1) edad, 2) hábito de fumar, y 3) anticonceptivos orales. Por ejemplo, supongamos que R_{101} es la tasa de IAM en mujeres que están en el grupo de mayor edad, fuman menos de 15 cigarrillos por día o no fuman, y usan anticonceptivos orales. El modelo multiplicativo dice que la tasa para cualquier combinación de los tres factores (con los puntos de corte definidos en la tabla) es igual al producto de las tasas para cada uno de los tres factores cuando ninguno de los otros dos está presente, dividido por el cuadrado de la tasa de aquellos que no tienen ninguno de los tres factores (i.e., sólo están presentes los factores de fondo no identificados.) Aquí exponemos una “prueba” del modelo (dejamos una línea a la izquierda incompleta, para darte la satisfacción de calcular el resultado):

Modelo multiplicativo casero de la incidencia del infarto agudo de miocardio (IAM) en usuarias de anticonceptivos orales (ACO) por 100,000 mujeres-años

Fila		Edad	Cigarrillos s/día	ACO*	Tasa Observada	Esperada (Multiplic)	Esperada (Aditivo)
1	R ₀₀₀	0: 30-39	0: 0-14	0: no	2	-	-
2	R ₀₀₁	0: 30-39	0: 0-14	1: sí	6	-	-
3	R ₀₁₀	0: 30-39	1: 15 +	0: no	11	-	-
4	R ₁₀₀	1: 40-44	0: 0-14	0: no	12	-	-
5	R ₀₁₁	0: 30-39	1: 15 +	1: sí	30	—	—
6	R ₁₀₁	1: 40-44	0: 0-14	1: sí	47	<u>36</u>	<u>16</u>
7	R ₁₁₀	1: 40-44	1: 15 +	0: no	61	<u>66</u>	<u>21</u>
8	R ₁₁₁	1: 40-44	1: 15 +	1: sí	246	<u>198</u>	<u>25</u>

Nota: 0: y 1: indican el código para cada nivel del factor de riesgo. Las tasas para un factor en ausencia de los otros dos se señalan en negrita.

[Gracias a Jim McDougal (1996 estudiante en EPID 168) por haberse percatado de mis antiguos errores en la interacción de 3 factores en esta tabla y su explicación.]

Por cierto el modelo multiplicativo da tasas esperadas que se acercan más a las observadas que el modelo aditivo. El mejor ajuste del modelo multiplicativo apoya el uso de la razón de tasas como medida de asociación para cada factor de riesgo y para cada combinación de factores de riesgo en estos datos. Si Mann y cols. desean una medida de resumen para el efecto de los ACO sobre las tasas de IAM, controlando para la edad y el hábito de fumar, un promedio ponderado de las razones de tasas (3, 3, 4, 4) para el uso de ACO en las cuatro categorías de edad y hábito de fumar sería una buena elección. Pero, ¿qué pasó con la modificación del efecto?

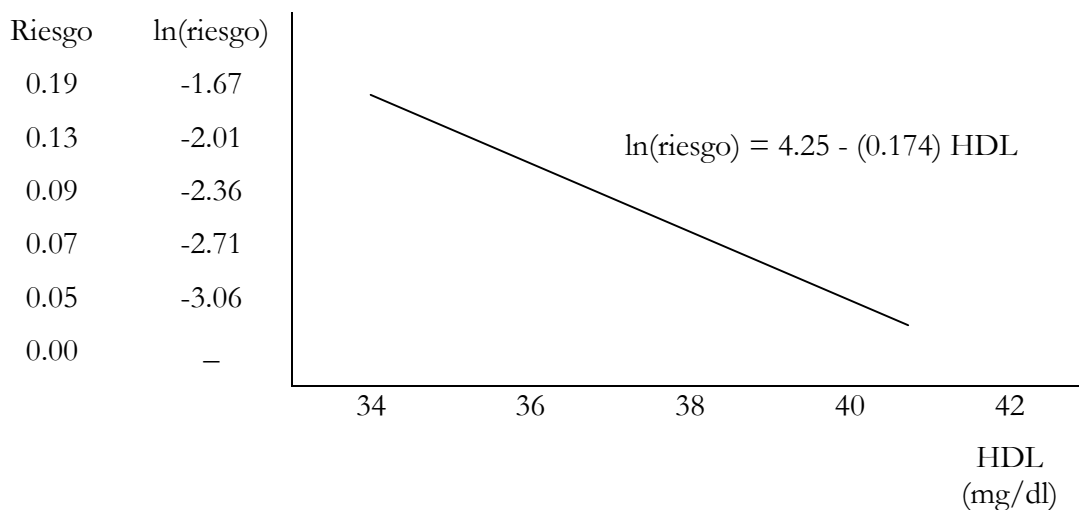
La escala “natural”

El modelo aditivo ha sido planteado por Rothman como la escala “natural”. Los riesgos son probabilidades y la probabilidad de que ocurra cualquiera de dos eventos independientes y mutuamente excluyentes (p.ej., el hábito de fumar causa IAM o ACO produce un IAM) es la suma de las probabilidades de cada uno. Por lo tanto si el riesgo (probabilidad de la enfermedad) en las personas con ambas exposiciones excede la suma de los riesgos de cada exposición por separado, entonces debe existir alguna falta de independencia entre estos dos eventos (i.e., interacción.) La propuesta de Rothman parece haberse convertido en el consenso en términos de la evaluación del impacto sobre la salud pública y/o el riesgo individual (ver más adelante.) Nuestra sugerencia anterior de que el riesgo o la diferencia de tasas sirve más a menudo como medida de impacto que medida de asociación con respecto a la etiología es claramente similar.

Cuando nuestro interés es la relación del modelo matemático o la adaptación de una escala a los posibles mecanismos biológicos, sin embargo, el tema se vuelve más problemático. Kupper y Hogan [Interacción en estudios epidemiológicos (Interaction in epidemiologic studies) *Am J Epidemiol* 108:447-453, 1978] demostraron como dos factores que tienen modos de acción biológicamente equivalentes, de manera que cada uno de los factores puede ser considerado una concentración diferente uno del otro, pueden parecer sinérgicos en su efecto conjunto si la curva de dosis respuesta es no-lineal. (Este ejemplo recuerda el hecho de que la aditividad en una escala logarítmica es equivalente a la multiplicatividad en la escala natural.) Por lo tanto, el alejamiento de la aditividad puede ocurrir aún en ausencia de interacción biológica)

Datos de un estudio publicado ese año proveen una ilustración. Bradley DD, y cols [Colesterol de lipoproteína de alta densidad sérico (colesterol HDL) en mujeres que usan anticonceptivos orales, estrógenos y progestágenos (Serum high-density-lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins). *New Engl J Med* 299:17-20, 1978] sugieren que el hábito de fumar y los anticonceptivos orales pueden, ambos, aumentar el riesgo disminuyendo los niveles de colesterol HDL. Los efectos del hábito de fumar y los ACO sobre el HDL parecen ser aditivos. Pero si la relación entre el nivel de HDL y el riesgo de IAM es exponencial, con un aumento lineal del logaritmo del riesgo con respecto a una disminución de HDL, los efectos de los dos factores de riesgo del comportamiento sobre el riesgo de IAM serían multiplicativos.

En la figura siguiente, el logaritmo natural del riesgo de infarto agudo es una función lineal del nivel de HDL, de manera que el riesgo aumenta en forma exponencial a medida que disminuye el HDL. La función de riesgo viene del trabajo de Bradley y cols.



Si el hábito de fumar causa una disminución en HDL de 6 mg/dL, y los anticonceptivos orales causan una disminución de 2 mg/dL, entonces los cambios en el ln(riesgo) [a partir de la fórmula en la figura] y en los RR para el hábito de fumar y los ACO por separado y para ambos juntos se encuentran en la siguiente tabla:

Factores	Disminución de HDL	Aumento en ln(riesgo)	RR
Fumar	6	1.044	2.84
Solo ACO	2	0.348	1.42
Fumar y ACO	8	1.392	4.02

El hábito de fumar está asociado con un nivel de HDL 6 mg/dL menor, lo que corresponde a un aumento en el ln(riesgo) de 1.044, que a su vez corresponde a un riesgo relativo de 2.84. Aunque (en este modelo conceptual) los efectos biológicos del hábito de fumar y los ACO sobre HDL son aditivos, dado que la curva de dosis respuesta no es lineal, la aditividad de la dosis no implica la aditividad de la respuesta.

Este punto ha sido desarrollado por Thompson (1991), que señala que los procesos patogénicos tienen probabilidades de incluir factores que intervienen entre las variables de nuestro modelo causal simplificado. Dichos factores intermedios son generalmente desconocidos o no medidos por los epidemiólogos. Sin embargo, como se ilustró anteriormente, la forma de la relación funcional entre dos variables puede cambiar la apariencia de una función de riesgo. Las acciones de dos factores pueden ser aditivas sobre su blanco inmediato, pero su efecto sobre el riesgo de un efecto a más largo plazo podría ser aditivo, multiplicativo, o cualquier otro. Sólo en el caso de un efecto cruzado (también conocido como interacción cualitativa, que para estar seguro que existe debe ser demostrado por intervalos de confianza que caen totalmente por debajo del valor nulo en un estrato y totalmente por encima del valor nulo en otro estrato – ver Thompson 1991) tenemos base para inferir que algo de interés biológico está ocurriendo (luego de excluir otras explicaciones no matemáticas.) Otra situación en que la interpretación no es ambigua – lo que yo he llamado “una modificación del efecto absoluta”, en que un factor no tiene efecto en ausencia del otro – es en la práctica tan problemática como otras situaciones de efecto no cruzado, dado que raramente es posible excluir la presencia de por lo menos un efecto débil (Thompson 1991.)

Modificación del efecto como reflejo del sesgo de información:

Otra consideración que surge al interpretar una aparente modificación del efecto en datos epidemiológicos se relaciona con el problema de la verdadera dosis recibida por los participantes. Supongamos que los datos de un estudio sobre cáncer de pulmón y el hábito de fumar arrojaron los siguientes resultados:

Tasas de cáncer de pulmón por 100,000 personas-años

	Hombres	Mujeres
Fumadores	300	500
No fumadores	50	50

Las razones de tasas para hombres y mujeres son 6 (300/50) y 10 (500/50), respectivamente, que podrían sugerir que las mujeres son más susceptibles a las propiedades carcinogénicas del humo de tabaco. Pero ¿qué pasaría si las mujeres inhalaban más profundamente y por lo tanto reciben una

mayor dosis de las sustancias carcinogénicas, la verdadera exposición? Así, la modificación de la medida del efecto en los datos epidemiológicos puede sugerir la necesidad de un conocimiento más detallado del fenómeno en estudio, una interpretación en términos de la sinergia biológica involucra la inferencia causal y debe ser abordada desde esa perspectiva.

Consenso

Rothman, Greenland, y Walker (1980) presentaron cuatro perspectivas sobre el concepto de interacción:

1. La perspectiva biológica se refiere a la elucidación de cómo los diferentes factores actúan en el nivel biológico (mecanicista).
2. La perspectiva estadística trata la interacción como “residuos”, i.e., la variabilidad no aleatoria de los datos no justificada por el modelo en consideración. Los estadísticos a menudo tratan de reformular el modelo para eliminar esos residuos, i.e., de encontrar el modelo más simple que se ajuste adecuadamente a los datos.
3. La perspectiva de salud pública debería considerar la interacción como un alejamiento de la aditividad, si uno supone que los costos son proporcionales al número de casos. Si los efectos son más que aditivos, se puede obtener un mayor beneficio que el proporcional interviniendo un factor involucrado en la interacción.
4. La perspectiva de la toma de decisión individual también debe considerar la interacción como un alejamiento de la aditividad, suponiendo, de nuevo, una relación lineal entre los costos, y en este caso, el riesgo. Por ejemplo, si el efecto combinado de fumar e hipertensión sobre el riesgo de ECC es mayor que la suma de los riesgos individuales, la persona con hipertensión puede disminuir su riesgo aún más dejando de fumar que una persona con presión arterial normal.

Estas perspectivas parecen ser ampliamente aceptadas. El término “modificación del efecto” se usa generalmente para referirse a un alejamiento significativo de un modelo matemático (i.e., aditivo, multiplicativo, o lo que fuera) de cómo se combinan los riesgos o tasas. (“Significativo” significa que el alejamiento es suficientemente grande para tener significado clínico o de salud pública y que se cree que no es debido a una variabilidad al azar, una medición inadecuada o a al fenómeno de confusión.). El modelo aditivo parece ser aceptado como el indicador de “efectos conjuntos esperados” con los fines de considerar políticas de salud o toma de decisiones.

Resumen

Considerando todo lo anterior, podemos tratar de resumir la relevancia de la interacción y la modificación del efecto en términos de cuatro implicancias:

1. Aumentar la precisión en la descripción y predicción de los fenómenos en estudio;
2. Indicar la necesidad de controlar para los factores que aparecen como modificadores;

3. Sugerir áreas para el desarrollo de hipótesis etiológicas; y
4. Definir subgrupos y combinaciones de factores para ser atendidos especialmente en los enfoques preventivos.

Desarrollo

1. Aumentando la precisión de la descripción:

En nuestro ejemplo de las mujeres y hombres que fumaban, la diferente fuerza de la asociación del hábito de fumar-cáncer entre hombres y mujeres podría llevar a la apreciación de la necesidad de ser más precisos en la medición y especificación de la variable de exposición.

2. Indicando la necesidad de controlar para los modificadores:

Dado que un modificador del efecto cambia la fuerza de la asociación en estudio, distintas poblaciones de estudio pueden dar distintos resultados con respecto a la asociación de interés. A diferencia de los potenciales factores de confusión, las variables modificadoras no pueden crear la apariencia de una asociación (para expuestos versus no expuestos) cuando no existe. Pero la proporción de la población de estudio que tiene mayor susceptibilidad influirá en la fuerza de asociación. Por lo tanto, para alcanzar la comparabilidad entre estudios, es necesario controlar para el efecto de las variables modificadoras, generalmente llevando a cabo un análisis separado para cada nivel del modificador.

3. Desarrollando hipótesis etiológicas:

Poniendo atención a las interacciones en los datos puede llevar a la formulación de hipótesis etiológicas que aumentan nuestra comprensión de los procesos fisiopatogénicos involucrados. Aunque el vínculo entre los mecanismos y las relaciones en los datos no es seguro, una interacción fuerte podría sugerir que hay un mecanismo compartido involucrado. Por ejemplo, la interacción del hábito de fumar y el asbestos podría sugerir un escenario como el de un trastorno de los procesos de limpieza pulmonar y/o que una lesión mecánica de las partículas de asbestos aumenta la susceptibilidad a los carcinógenos en el humo del cigarrillo.

4. Definiendo subgrupos para los enfoques preventivos:

La observación de que la asociación ACO-IAM es particularmente fuerte entre las fumadoras y/o las mujeres mayores de 35 años conlleva implicancias preventivas evidentes en términos de comunicaciones de educación para la salud, contraindicaciones en las prescripciones, enfoque de los mensajes, etc. La relación sinérgica entre el hábito de fumar y asbestos en la etiología del cáncer de pulmón sugiere el valor agregado de esfuerzos adicionales para convencer a los trabajadores del asbestos de que no fumen. Si el costo de ayudar a un fumador a dejar de fumar es igual para un trabajador del asbestos y los demás, la razón costo-beneficio será mayor para un programa de abandono del hábito para fumadores que trabajan con asbestos porque se evitarán más casos de cáncer de pulmón para el mismo número de personas que abandonan.

El fundamento para considerar la modificación del efecto como un alejamiento de un modelo aditivo de riesgos para una enfermedad, por lo menos para los fines de la salud pública, es que si un modelo aditivo se mantiene, la eliminación de un agente sólo puede esperarse que elimine el riesgo que surge de ese agente pero no el riesgo de otros agentes. Si hay una interacción positiva, sin embargo, la eliminación de cualquiera de los agentes involucrados disminuirá una parte del riesgo que resulta del otro factor también. En semejante situación, el impacto de quitar un factor de riesgo es mayor que el esperado sobre la base de su efecto sobre el riesgo de fondo.

Un ejemplo de “la vida real”

La siguiente tabla proviene de un ensayo aleatorio controlado de una intervención de auto ayuda para dejar de fumar usando apoyo telefónico breve. Las tasas de abandono en el grupo de intervención y los otros grupos sugieren que los participantes con ciertas características de base podrían beneficiarse en mayor o menor medida de la intervención de apoyo telefónico. Por ejemplo, la intervención del apoyo telefónico se asoció con una tasa de abandono 14 puntos porcentuales mayor (31% - 17%) para los participantes que no eran dependientes de la nicotina pero sólo con una tasa de abandono 3 puntos porcentuales mayor (17%–14%) para los participantes que eran dependientes de la nicotina. La intervención se asoció con una tasa de abandono 12 puntos porcentuales mayor (29% - 17%) para los participantes que no habían participado previamente de un programa de cese pero sólo con una tasa de abandono 2% mayor (17%–15%) si habían participado. Las diferencias observadas parecían ser consistentes con el hecho de que la intervención era un tratamiento mínimo (de manera que no podía ser de mucha ayuda a los fumadores que ya habían experimentado un programa intensivo de tratamiento) que incorporaba un cambio de marca de cigarrillos / disminución progresiva de nicotina (que tiene una utilidad limitada para los fumadores que ya están fumando una marca de baja nicotina.)

[Referencia: Schoenbach VJ, Orleans CG, Wagner EH, Quade D, Salmon MAP, Porter CQ. Characteristics of smokers who enroll and quit in self-help programs. *Health Education Research* 1992;7:369-380, Table 3.]

Características de base asociadas con un Efecto de Apoyo por Teléfono significativamente diferente en una abstinencia de 7 días a los 16 meses de seguimiento en 1,877 fumadores de la Cooperativa de Salud Colectiva de Puget Sound, Washington, EEUU, 1985-1987

Característica de base	Tasa de abandono			
	Con la característica		Sin la característica	
	Apoyo	No Apoyo	Apoyo	No Apoyo
Dependencia de Nicotina	17	14	31	17
Tratamiento Intensivo	17	15	29	17
Marca nicotina > 0.7 mg	24	12	22	20
Mejor ejemplo para allegados	28	15	19	16
Amigos cercanos/parientes	21	17	29	14
Compañero no fumador	19	19	25	14

Nota: Para cada característica, la diferencia en las tasas de abandono entre el grupo aconsejado y el no aconsejado entre aquellos con la característica es significativamente ($p < 0.05$) mayor o menor (por aproximadamente 10 puntos porcentuales) que la diferencia en tasas de abandono entre los que no tienen la característica. Las negritas señalan el mayor efecto del consejo telefónico.

Bibliografía

Rothman and Greenland, *Modern epidemiology*.

Hertz-Picciotto I, Neutra RR. Resolving discrepancies among studies: the influence of dose on effect size. *Epidemiology* 1994;5:156-163.

Koopman, James S. and Douglas L. Weed. Epigenesis theory: a mathematical model relating causal concepts of pathogenesis in individuals to disease patterns in populations. *Am J Epidemiol* 1990; 132:366-90.

Marshall, Roger J. Confounder prevalence and stratum-specific relative risks: implications for misclassified and missing confounders. *Epidemiology* 1994;5:439-44

Koopman, J.S.: Interaction between discrete causes. *Am J Epidemiol* 113:716-724, 1981.

Khoury, Muin J.; W. Dana Flanders, Sander Greenland, Myron J. Adams. On the measurement of susceptibility in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1989; 129:183-90.

Rothman, KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976; 104:587-92.

Rothman, K.J.: Synergy and antagonism in cause-effect relationships. *Am J Epidemiol* 99:385-388, 1974.

Rothman, K.J., Greenland, S., and Alexander M. Walker: Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 112:467-470, 1980.

Shpilberg O, Dorman JS, Ferrell RE, Trucco M, *et al.* The next stage: Molecular epidemiology. *J Clin Epidemiol* 1997;50:633-638.

Siemiatycki, Jack and Duncan C. Thomas. Biological models and statistical interactions: an example from multistage carcinogenesis. *International J Epidemiol* 10:383-387, 1981.

Thompson, W. Douglas. Effect modification and the limits of biological inference from epidemiologic data. *J Clin Epidemiol* 1991;44:221-232.

Walker, Alexander M. Proportion of disease attributable to the combined effect of two factors. *International J Epidemiology* 1981; 10:81-85.

Weed, Douglas L.; Michael Selmon, Thomas Sinks. Links between categories of interaction. *Am J Epidemiol* 1988; 127:17-27.

Weiss, Noel S. Accounting for the multicausal nature of disease in the design and analysis of epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1983;117:14-18.