

Nota de campo

Sesgos de confusión por indicación y gravedad en estudios observacionales

Javier Nuevo^{a,*}, Mónica Tafalla^a, Luis Cordero^a, Montserrat Ruiz^b, Eva Calvo^b,
Javier Román^c y Jesús Mayo^d

^a Departamento Médico, AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A., Madrid, España

^b Departamento de Proyectos Sanitarios, Ibermutuamur M.A.T.E.P.S., Madrid, España

^c Consejo Médico, Ibermutuamur M.A.T.E.P.S., Madrid, España

^d Departamento Médico de Contingencias Profesionales, Ibermutuamur M.A.T.E.P.S., Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de abril de 2010

Aceptado el 2 de diciembre de 2010

On-line el 3 de marzo de 2011

Palabras clave:

Sesgos de confusión
Estudio observacional
Diseño experimental

Keywords:

Confounding factors
Observational study
Experimental design

RESUMEN

Los estudios observacionales están sujetos a sesgos que pueden conducir a una interpretación errónea de los resultados. El presente estudio tuvo como objetivo determinar la influencia del tratamiento con omeprazol sobre la duración de la baja laboral en pacientes con esguince de tobillo que tomaban antiinflamatorios no esteroideos. Se utilizaron los registros de la base de datos de la mutua Ibermutuamur. En contra de lo esperado, se observó que los pacientes que recibieron omeprazol presentaron una baja más prolongada que los que no recibieron omeprazol. Es probable que estos hallazgos se deban a la influencia de un sesgo de confusión por gravedad, pues los pacientes que recibieron omeprazol presentaban un esguince más grave, aunque no se puede descartar un sesgo de confusión por indicación. Para evitar la influencia de estos errores sistemáticos se deben controlar los sesgos a lo largo de todo el estudio, desde el diseño hasta el análisis de los datos.

© 2010 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Confounding bias due to indication and severity in observational studies

ABSTRACT

Observational studies are subject to biases that may lead to misinterpretation of the results. This study aimed to determine the influence of omeprazole treatment on the duration of sick leave in patients with ankle sprains treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. We used the Ibermutuamur database. Contrary to our expectations, sick leave was longer in patients who received omeprazole than in those who did not. These findings were probably due to the influence of a bias due to confounding by severity, given that patients who received omeprazole had a worse kind of ankle sprain; however, a bias due to confounding by indication cannot be excluded. To avoid the influence of these systematic errors, biases should be monitored from the design stage to the data analysis stage.

© 2010 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El ensayo clínico aleatorizado es el método epidemiológico que permite determinar el efecto de una intervención de manera menos sesgada. Esto es así porque la asignación aleatoria de las intervenciones hace que los grupos de estudio sean comparables en todas las características pronósticas excepto en la intervención administrada, con lo cual las diferencias observadas entre los grupos al final del estudio se pueden atribuir al efecto de la intervención investigada¹. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados tienen una insuficiente validez externa². La información sobre los beneficios o los efectos indeseables de una intervención se puede completar con estudios observacionales realizados en el ámbito de la práctica clínica habitual. En estos estudios la exposición al medicamento no es aleatoria, por lo que las características de los sujetos expuestos y no expuestos a esta intervención no son idénticas. Estas diferencias se pueden traducir en la aparición de sesgos que pueden llevar a errores en la interpretación de los resultados. Es probable que la aparición de sesgos explique los resultados

obtenidos en un estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto del uso de omeprazol asociado a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sobre la duración de la baja laboral en pacientes con esguince de tobillo.

Se realizó un estudio retrospectivo con los registros procedentes de la base de datos de historias médicas de la mutua Ibermutuamur. La población de estudio estaba constituida por pacientes con un esguince de tobillo que causó baja laboral, que recibían tratamiento con AINE y que fueron dados de alta entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2007. Se definieron dos cohortes en función de la administración de omeprazol como tratamiento concomitante al específico del esguince. La variable principal de estudio fue la duración de la baja laboral. El número de asistencias durante el periodo de baja laboral se estudió como variable secundaria. Se recogieron los datos demográficos, los antecedentes patológicos, la gravedad del esguince, las exploraciones complementarias realizadas, los tratamientos administrados, el número de visitas médicas y las complicaciones propias del esguince o de cualquier otro tipo. Se establecieron tres niveles de gravedad del esguince (leve, moderado y grave) en función de la presencia de signos externos, del número de haces afectados y de la laxitud articular³.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.nuevo@astrazeneca.com (J. Nuevo).

Tabla 1

Comparación de las características basales y de la evolución de la enfermedad entre las cohortes de pacientes tratados con y sin omeprazol.

	Con omeprazol (N = 464)	Sin omeprazol (N = 519)	p ^a
Edad media, años (DT)	36,5 (10,8)	33,6 (9,9)	< 0,0001
Hombres, N (%)	331 (71,3%)	405 (78,0%)	0,0156
Gravedad, N (%)			
Leve	417 (89,9%)	479 (92,3%)	0,1859
Moderado	47 (10,1%)	40 (7,7%)	
Antecedentes patológicos, N (%)			
Úlcera gastroduodenal	3 (0,7%)	3 (0,6%)	1,0000
Otras complicaciones gastrointestinales	4 (0,9%)	2 (0,4%)	0,4297
Antecedentes de enfermedad gastrointestinal	18 (3,9%)	10 (1,9%)	0,0678
Pruebas complementarias, N (%)			
Cualquier prueba	407 (87,7%)	429 (82,7%)	0,0265
Radiografía	403 (86,9%)	427 (82,4%)	0,0558
Resonancia magnética	33 (7,2%)	13 (2,6%)	0,0007
Pacientes con complicaciones del esguince, N (%)	6 (1,3%)	1 (0,2%)	0,0564
Pacientes que precisaron rehabilitación, N (%)	290 (62,8%)	298 (57,4%)	0,0877
Pacientes que presentaron complicaciones gastrointestinales, N (%)	6 (1,3%)	2 (0,4%)	0,1585
Días de baja laboral, media (DT) ^b	19,5 (19,0)	16,7 (14,0)	0,0073
Asistencias desde la baja, media (DT) ^b	3,4 (2,7)	3,0 (2,2)	0,0059

^a Prueba de χ^2 para la comparación de variables categóricas y prueba *t* de Student para comparar variables continuas.^b Análisis de la covarianza que incluyó como covariables la presencia de antecedentes de úlcera gastroduodenal y de otras complicaciones gastrointestinales.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, un análisis bivariado utilizando la prueba χ^2 para la comparación de variables independientes categóricas y la prueba *t* de Student para comparar los valores medios de las variables independientes continuas. No se realizaron ajustes para comparaciones múltiples. Se comparó el número de días de baja y el número de asistencias durante la baja entre las cohortes predefinidas mediante un análisis de la covarianza, que incluyó como covariables la existencia de antecedentes personales de úlcera gastroduodenal y de otras complicaciones gastrointestinales.

El estudio incluyó 983 pacientes, de los cuales 464 recibieron omeprazol y 519 no (tabla 1). La cohorte de pacientes tratados con omeprazol era 3 años mayor y se caracterizaba por una menor proporción de hombres y de pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal. Además, esta cohorte presentaba una gravedad del esguince de tobillo algo mayor, aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa, y precisó más exploraciones complementarias, fundamentalmente un mayor número de resonancias magnéticas. Asimismo, se observó una tendencia hacia una mayor proporción de pacientes con complicaciones del esguince y que precisaron rehabilitación entre los que recibieron omeprazol.

Se observó que la administración de omeprazol se asociaba a una baja laboral más prolongada y a un mayor número de asistencias durante ésta. Los resultados no cambiaron tras ajustar el análisis por los antecedentes personales de úlcera gastroduodenal y de otras complicaciones gastrointestinales.

Los hallazgos del estudio fueron contrarios a lo que a priori se esperaba. En la medida en que el tratamiento con omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones disminuye el riesgo de sangrado asociado al uso de AINE^{4,5}, era de esperar que los pacientes tratados con omeprazol presentaran un menor número de complicaciones digestivas y que esto redundara en una baja laboral más corta y un menor número de visitas durante la baja.

La existencia de sesgos parece la explicación más plausible de estos resultados. Las dos cohortes de estudio presentan numerosas diferencias en cuanto a las características demográficas, los antecedentes patológicos y la enfermedad de estudio. Son especialmente

destacables las diferencias en la gravedad del esguince, pues podrían justificar la aparición del sesgo de confusión por gravedad⁶. Este sesgo se produce cuando la gravedad de la enfermedad se relaciona simultáneamente y de forma independiente con la exposición al tratamiento, en este caso el omeprazol, y con la variable dependiente del estudio, que son los días de baja y el número de visitas. Si no se considera este factor de confusión puede llegarse erróneamente a la conclusión de que el omeprazol empeora la evolución del esguince de tobillo. En nuestro estudio, los pacientes tratados con omeprazol tenían un esguince de tobillo probablemente más grave, como sugiere el hecho de que precisaron un mayor número de exploraciones complementarias, presentaron más complicaciones del esguince y necesitaron más rehabilitación. Era la gravedad del esguince lo que se asociaba a la duración de la baja, pero como al mismo tiempo se relacionaba con el tratamiento con omeprazol, actuó como factor de confusión de la asociación entre omeprazol y los días de baja. En este estudio, la relación entre la gravedad y el omeprazol no es directa, sino que se encuentra condicionada por la exposición a AINE, por lo que la justificación del sesgo es más compleja. Probablemente los pacientes más graves recibieron omeprazol porque precisaron un tratamiento con AINE más prolongado, a dosis más altas y con un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales.

Una explicación alternativa de los resultados podría ser mediante el sesgo de confusión por indicación, en caso de haber comorbilidad gastrointestinal que hubiera motivado el tratamiento con omeprazol y que al mismo tiempo hubiera provocado una mayor duración de la baja. De todos modos, aunque hubo más antecedentes gastrointestinales entre los pacientes que recibieron omeprazol, las diferencias no fueron significativas, presumiblemente por el escaso número de casos con patología previa.

En resumen, este estudio permite ejemplificar cómo los estudios observacionales en general⁷, y los que utilizan bases de datos administrativas⁸ en particular, están sujetos a diferentes sesgos, entre los que destacan los de confusión por gravedad o por indicación. La influencia de estos sesgos debería ser controlada para evitar interpretaciones erróneas de los resultados y conclusiones

equivocadas. Algunas técnicas de control de la influencia de estos sesgos de confusión pueden ser la restricción o el emparejamiento durante la fase de la recogida de datos, y la estratificación o la utilización de técnicas de análisis multivariado durante su análisis⁷.

Contribuciones de autoría

Todos los autores han contribuido intelectualmente a la concepción y el diseño del trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final.

Financiación

El estudio fue financiado por AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A.

Conflicto de intereses

J. Nuevo, M. Tafalla y L. Cordero son empleados de AstraZeneca Farmacéutica Spain S.A., y el resto de los autores son empleados de Ibermutuamur.

Agradecimientos

Los autores agradecen la participación de Marta Mas (Trial Form Support) en la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Altman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ*. 1999;318:1209.
2. Campbell DT, Stanley JC. Experimental and quasi-experimental designs for research on teaching. En: Gage NL, editor. *Handbook of research on teaching*. Chicago: Rand McNally; 1963. p. 171–246.
3. Clasificación internacional de enfermedades, 9.^a revisión. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
4. Hawkey CJ. Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID Steering Committee. *Am J Med*. 1998;104:67S–74S.
5. Morgner A, Miehke S, Labenz J. Esomeprazole: prevention and treatment of NSAID-induced symptoms and ulcers. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:975–88.
6. Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol*. 1999;149:981–3.
7. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002;359:248–52.
8. Strom BL, Morse ML. Use of computerized databases to survey drug utilization in relation to diagnoses. *Acta Med Scand Suppl*. 1988;721:13–20.