

Ver artículo original en *Nefrología Sup Ext* 2011;2(7):7-13

## Estudios observacionales longitudinales y causalidad

Alfonso Muriel<sup>1</sup>, Domingo Hernández-Marrero<sup>2</sup>, Víctor Abaira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

*Nefrología* 2012;32(1):12-4

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11167

Los resultados de los ensayos clínicos (EC) aleatorizados y los metaanálisis de los EC constituyen la mayor evidencia científica en la escala jerárquica de la investigación clínica a la hora de evaluar el efecto de un tratamiento. Los estudios observacionales (EO) se posicionan en un escalón menor de los niveles de evidencia y son considerados con menos fuerza probatoria debido a que: a) pueden sobreestimar el efecto del tratamiento por la heterogeneidad de los pacientes; b) no están exentos de sesgos inherentes a su diseño y condición de EO; y c) en ocasiones la interpretación de los resultados puede generar confusión. Sin embargo, las condiciones ideales de los EC hacen que la aplicación directa a los pacientes de la práctica clínica habitual sea incierta. Por el contrario, los EO aportan medidas de efectividad que no es factible obtener de otra forma. En investigación clínica y en el campo de la Nefrología, en particular, el análisis de grandes registros de pacientes o bases de datos clínicas proporciona una información útil<sup>1,2</sup> que no se debería soslayar y que podría ser complementaria a la de los EC. Con ello, se obtendría una investigación médica que se ajusta más a la práctica clínica diaria centrada en las condiciones habituales de los propios pacientes<sup>3</sup>.

En general, los EO, en particular los de cohortes, son útiles para evaluar el efecto de un tratamiento cuya asignación no se ha distribuido aleatoriamente, dado que la intervención terapéutica se ha establecido a partir de la práctica médica habitual o las características individuales de cada paciente. Establecer asociación entre el tratamiento y un resultado determinado está condicionado, entre otros posibles sesgos, por la existencia de confusión por indicación, debido a que la asignación al tratamiento en este tipo de estudio no es aleatorizada y puede relacionarse con resultados de salud. Esto se hace palpable, por ejemplo, cuando la indicación del tratamiento en ciertas situaciones se establece a partir de guías clínicas o consensos generados para una determinada enfermedad.

Se han establecido numerosos modelos estadísticos para evaluar el efecto de un tratamiento y controlar por covariables potencialmente confusoras. Éste es el caso de los modelos de regresión, que nos pueden ofrecer medidas de asociación entre un tratamiento y un resultado, pero no pueden establecer medidas de causalidad, debido a la pérdida de intercambiabilidad en los pacientes. Con la realización de un EC se puede establecer una relación causal, dado que los pacientes son intercambiables y la asignación a un grupo se establece por el azar. La intercambiabilidad en EO no puede ser asumida, dado que la asignación depende de las condiciones del paciente, expresadas en covariables que cambian a lo largo del tiempo, y de los tratamientos que recibe el paciente en función de las covariables analizadas. Por tanto, podría darse el caso de que las variables dependientes del tiempo pudieran estar afectadas por el propio tratamiento, de manera que tanto las covariables como el tratamiento pudieran modificar el pronóstico del paciente.

Los Modelos Estructurales Marginales (MEM) fueron propuestos a finales de los noventa por miembros de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard<sup>3,4</sup> para evaluar relaciones causales o evitar sesgos en estudios longitudinales. Los MEM constituyen una alternativa a los modelos clásicos de regresión cuando existe una variable confusora dependiente del tiempo que se asocia al evento de interés, pero también se relaciona con el tratamiento que se está evaluando. Se denominan estructurales porque estudian causalidad, y no simplemente asociación. La inferencia causal se realiza comparando teóricamente qué ocurriría si todos los pacientes hubieran sido tratados frente a si ningún paciente hubiera sido tratado. Los modelos estructurales marginales utilizan una forma ponderada del índice de propensión, llamada IPTW (ponderando por el inverso de la propensión a tratamiento), de tal forma que simulan una población en las que tratados y no tratados no se diferencien en ninguna de las covariables, con lo cual la asunción de intercambiabilidad entre pacientes tratados y no tratados puede ser asumida. La aplicación de los MEM en investigación clínica intenta resolver preguntas de causalidad. Como

**Correspondencia:** Alfonso Muriel García  
Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP, Ctra. Colmenar, km 9.100, 28034. Madrid.  
alfonso.muriel@hrc.es  
alfonso.murielg@gmail.com

bien señala Hernan, el escenario estaría representado por estudios observacionales analizados como EC<sup>5</sup>. Este tipo de modelos se pueden implementar a través de paquetes estadísticos habituales. La revista NBE ha publicado un artículo titulado «Modelos estructurales marginales: una herramienta para estudiar relaciones causales en estudios observacionales»<sup>6</sup>, que proporciona una información práctica de esta herramienta estadística. En este artículo se mencionan pormenorizadamente las bases conceptuales de los MEM, las asunciones y condiciones que deben poseer y la forma de aplicarlos mediante los paquetes estadísticos diseñados para tal fin.

En numerosas especialidades de la medicina, incluida la Nefrología, los pacientes son seguidos a lo largo del tiempo como parte de su proceso asistencial, y reciben diversos tratamientos que son introducidos en función de la situación del momento. Los MEM son ideales ante estas situaciones para evitar los sesgos de confusión por indicación. A título de ejemplo, los MEM han sido aplicados en EO de pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana que recibieron antirretrovirales<sup>7-10</sup>; en enfermos que recibieron aspirina por enfermedad cardiovascular<sup>11</sup>, o en aquellos pacientes que recibieron corticoides por asma<sup>12</sup> o artritis reumatoide<sup>13</sup>.

En Nefrología, los MEM se han utilizado también para conocer la relación causal entre múltiples tratamientos o exposiciones y el desenlace final de una entidad. En este sentido, múltiples EO han mostrado que los pacientes con altas dosis de eritropoyetina (EPO) podrían tener una elevada mortalidad, si bien se sospechaba que los pacientes que requerían dosis más elevadas de EPO tenían mayor comorbilidad. Asimismo, existe gran controversia sobre

la eficacia de la restricción del fósforo en la dieta o de la técnica de diálisis (hemodiálisis vs. diálisis peritoneal) para disminuir la mortalidad de los enfermos renales.

Aunque en un primer análisis dosis muy elevadas de EPO se asociaban con mayor mortalidad, ese efecto desaparecía cuando se implementaba un MEM más completo<sup>14</sup>. La aplicación de los MEM ha permitido dilucidar también que ni la restricción de fosfato en la dieta de estos pacientes ni el tipo de diálisis recibido (hemodiálisis vs. diálisis peritoneal) influyen decisivamente sobre la mortalidad de dichos pacientes<sup>15,16</sup>. Finalmente, la aplicación de MEM en un EO multicéntrico holandés demostró que la pérdida de la función renal residual se asociaba a mayor mortalidad<sup>17</sup>, lo que respalda la posibilidad de aplicar una terapia renal sustitutiva individualizada en función del volumen urinario de cada paciente al inicio del tratamiento dialítico crónico.

En el campo del trasplante renal, la utilidad de los MEM se ha centrado en estimar el impacto de alteraciones metabólicas sobre la mortalidad y en evaluar la eficacia de fármacos inmunosupresores y de la medicación cardioprotectora sobre la supervivencia del paciente y del injerto renal. En efecto, el empleo de modelos de regresión de Cox y MEM, ajustando para variables confusoras, demostró que niveles elevados de glucemia o un tratamiento insulínico más intenso se asociaba a mayor mortalidad<sup>18</sup>. Al mismo tiempo, con la ayuda de los MEM, se constató que el empleo de micofenolato mofetil proporcionaba mayor supervivencia del injerto renal con respecto al empleo de azatioprina<sup>19</sup>. Por último, en un EO reciente de nuestro grupo se observó mediante la aplicación de los MEM que el empleo de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina en pacientes con un injerto renal se asociaba a menor riesgo de mortalidad, pero no tenía un efecto pro-

## CONCEPTOS CLAVE

1. Los resultados de los EO pueden ser comparables a los de los ensayos clínicos en términos de eficacia terapéutica, siempre que el diseño y el análisis de los mismos sea adecuado y riguroso.
2. La existencia de variables clínicas confusoras, dependientes del tiempo pueden conducir a sobreestimaciones o infravaloraciones del efecto del tratamiento cuando se emplean los modelos de regresión convencionales, incurriendo en la confusión por indicación.
3. Los MEM pueden evitar el sesgo de la confusión por indicación, pero tienen asunciones y condiciones que deberían verificarse.
4. La elección de variables confusoras para la aplicación de MEM debe hacerse desde un planteamiento clínico con el asesoramiento estadístico oportuno. La elección errónea de estas variables puede generar un sesgo que modifica la varianza del estimador.
5. A la hora de valorar la eficacia de un tratamiento mediante un EO, la utilización de MEM puede incrementar el nivel de evidencia para su aplicación y generalización en la práctica clínica diaria.

lector para la pérdida del injerto<sup>20</sup>. Estos hallazgos confirman la utilidad de la implementación de los MEM en los EO de cohortes de pacientes con enfermedades renales, pero queda por demostrar si la realización de EC aleatorizados en estos pacientes confirma tales resultados.

A la espera de nuevas evidencias, la aplicación de MEM en los EO de cohortes que utilicen variables dependientes del tiempo proporciona una información válida y complementaria a los EC a la hora de evaluar la eficacia clínica de un determinado tratamiento.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal (IRYCIS, Madrid, España; CIBER Epidemiología y Salud Pública CIBERESP) y la de los equipos de trasplante renal del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife) y del Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga).

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence. *JAMA* 2009;302(7):790-1.
- Hernández D, Pascual J, Abaira V, Lorenzo V, Quereda C. Estudios observacionales y registros como fuentes de evidencia en el trasplante renal. *Nefrología* 2006;26 Suppl 5:66-76.
- Hernán MA. With great data comes great responsibility: publishing comparative effectiveness research in epidemiology. *Epidemiology* 2011;22(3):290-1.
- Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11(5):550-60.
- Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Willett WC, et al. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology* 2008;19(6):766-79.
- Muriel A, Hernández D, Abaira V. Modelos estructurales marginales: una herramienta útil que proporciona evidencia a los estudios observacionales. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(7):7-13.
- Edmonds A, Yotebieng M, Lusiana J, Matumona Y, Kitetele F, Npravnik S, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on the survival of HIV-infected children in a resource-deprived setting: a cohort study. *PLoS Med* 2011;8(6):e1001044.
- Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, Guzman D, Filey E, Bangsberg DR. Pillbox organizers are associated with improved adherence to HIV antiretroviral therapy and viral suppression: a marginal structural model analysis. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):908-15.
- Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, Rhee SY, Shafer RW, Fessel WJ. Virologic efficacy of boosted double versus boosted single protease inhibitor therapy. *AIDS* 2007;21(12):1547-54.
- Hernán MA, Brumback BA, Robins JM. Estimating the causal effect of zidovudine on CD4 count with a marginal structural model for repeated measures. *Stat Med* 2002;21(12):1689-709.
- Cook NR, Cole SR, Hennekens CH. Use of a marginal structural model to determine the effect of aspirin on cardiovascular mortality in the Physicians' Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155(11):1045-53.
- Kim C, Feldman HI, Joffe M, Tenhave T, Boston R, Apter AJ. Influences of earlier adherence and symptoms on current symptoms: a marginal structural models analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):810-4.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-7.
- Wang O, Kilpatrick RD, Critchlow CW, Ling X, Bradbury BD, Gilbertson DT, et al. Relationship between epoetin alfa dose and mortality: findings from a marginal structural model. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):182-8.
- Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(3):620-9.
- Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2011;171(2):110-8.
- van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al. Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2978-83.
- Wiesbauer F, Heinze G, Regele H, Horl WH, Scherthaner GH, Schwarz C, et al. Glucose control is associated with patient survival in diabetic patients after renal transplantation. *Transplantation* 2010;89(5):612-9.
- Kainz A, Heinze G, Korbely R, Schwarz C, Oberbauer R. Mycophenolate mofetil use is associated with prolonged graft survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2009;88(9):1095-100.
- Hernández D, Muriel A, Abaira V, Pérez G, Porrini E, Marrero D, et al. Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May 28. doi:10.1093/ndt/gfr276. [Epub ahead of print].