

## Unidad 4 : Interacción

### 4.1 Interacción - concepto y evaluación

#### 1- Conceptualizando la Interacción (modificación del efecto)

El término **interacción** se usa en epidemiología para describir una situación en la que dos o más factores de riesgo modifican el efecto del otro en relación con la ocurrencia o el nivel de un resultado dado. Este fenómeno también se conoce comúnmente como modificación del efecto y debe distinguirse del fenómeno de "confusión". Sin embargo, pronto veremos que, en ciertas circunstancias, la interacción puede causar confusión y la presencia de confusión puede causar la aparición de un efecto de interacción. **¿Confundido? Vamos a comprender mejor los conceptos de interacción.**

#### Resalta y anima las frases conceptuales a continuación.

La interacción se puede definir:

- 1- **Según la homogeneidad o heterogeneidad de los efectos:** la interacción ocurre cuando el efecto de una exposición (A) sobre el riesgo de un resultado (Y) no es homogéneo en los estratos formados por una tercera variable (Z). Cuando se utiliza esta definición, la variable Z a menudo se conoce como un modificador de efecto.
- 2- **Según la comparación entre los efectos de riesgo observados y esperados entre A y la tercera variable (Z):** la interacción ocurre cuando el efecto en el conjunto observado de A y Z difiere del esperado, en función de sus efectos independientes.

Para las variables dicotómicas, la **interacción** significa que el efecto de la exposición en el resultado difiere si está presente otra variable (el modificador del efecto). **Si hay interacción y la presencia del modificador del efecto acentúa el efecto de la exposición de interés, la variable y la exposición se consideran sinérgicas (interacción positiva); Si la presencia del modificador de efecto disminuye o elimina el efecto de la exposición de interés, se puede decir que el modificador de efecto y la exposición son antagónicos (interacción negativa).** Del mismo modo, en el caso de variables continuas, la interacción significa que el efecto de la exposición en el resultado depende del nivel de otra variable (en lugar de su presencia / ausencia).

**¡Recuerda! El cambio en el riesgo o efecto es diferente de la confusión. Resalta y anima los extractos a continuación.**

**Confusión:** la asociación entre exposición - el resultado varía en todos los niveles (estratos),

**Modificador de efecto:** la asociación entre exposición - el resultado es similar en todos los niveles (estratos).

La confusión es un obstáculo para una interpretación adecuada y debe controlarse, pero modificar el efecto es una preocupación causal y de salud pública y no debe controlarse.

**¡Pero ten cuidado!** Una variable puede actuar como un factor de confusión y modificador de efectos en diferentes circunstancias, por ejemplo, la edad.

**Acerca del término:** el término efecto debe usarse con precaución al inferir relaciones etiológicas de estudios observacionales. Un término más apropiado para definir la interacción puede ser la modificación de la asociación, pero dado que el término "modificación del efecto" se usa ampliamente en la literatura, independientemente de la fuerza de la inferencia causal, la usamos en un sentido no específico (es decir, para expresar interacciones causales y no causal).

En epidemiología y estadística, el concepto de modificación del efecto se discute cada vez más como interacción. La interacción a menudo es demostrable en la escala aditiva (concepto de interacción de salud pública), pero rara vez en la escala multiplicativa. La sorprendente conclusión de esto es que siempre hay interacción desde un punto de vista estadístico.

## 2 - Evaluar y reconocer la interacción

Después de observar que existe una asociación estadística entre un factor de riesgo (A) y el resultado (Y), y que es razonablemente seguro que esta asociación no se debe a confusión, la cuestión clave para evaluar la interacción es la siguiente: **¿La magnitud y dirección del efecto de A en Y varía de acuerdo con la aparición de alguna otra variable (Z)?** Una respuesta positiva sugiere la presencia de interacción. Por ejemplo, la diabetes es un factor de riesgo más fuerte para la enfermedad coronaria (CHD) en las mujeres que en los hombres; hay interacción (es decir, el género modifica el efecto de la diabetes sobre el riesgo de CHD) - (Kannel, 1985).

**Tómese un momento y lea este clásico de la epidemiología, o si ya lo sabe, ¡vuelva a leerlo! Enlace al estudio kannel1985.**

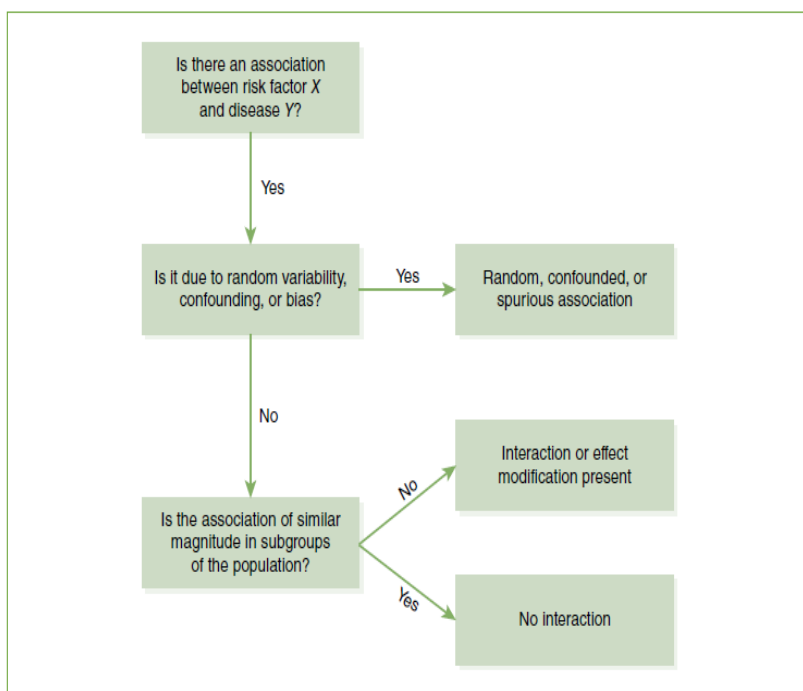
Una cuestión importante al evaluar la interacción es cómo medir el efecto. El efecto puede medirse por el riesgo atribuible (modelo aditivo) o por una diferencia relativa, por ejemplo, el valor del riesgo relativo (modelo multiplicativo). La base conceptual para evaluar la interacción es la misma para ambos modelos.

### 2.1. Evaluación de la homogeneidad de los efectos.

El siguiente diagrama muestra cómo evaluar la aparición de interacción.

**Rehaga la figura en español y en el mismo patrón que las otras figuras.**

Figura 1: Estructura conceptual para la definición de interacción basada en el concepto de homogeneidad (reproducido de Szklo & Nieto, 2019, p.211)



Es vital, por lo tanto, que los investigadores informen cómo examinaron la interacción en los estudios, por qué hicieron esta evaluación y en qué escala hubo interacción. Desafortunadamente, esta información esencial y simple se proporciona excepcionalmente (esto a veces se puede inferir del tipo de análisis estadístico descrito). Es importante pensar en la interacción como una desviación de los riesgos aditivos y planificar un análisis estratificado para identificar la modificación del efecto, antes del análisis estadístico de las interacciones. Por lo tanto, el examen del efecto de modificación no es solo un subproducto del análisis.

Hay muchas razones por las cuales un efecto observado de una exposición puede diferir según el nivel o la presencia de una tercera variable. La aparente heterogeneidad puede deberse al azar, confusión selectiva o sesgo.

### ¿Vamos a ejercitar nuestro razonamiento epidemiológico?

Cuando coexisten dos (o más) factores de riesgo causales, ¿cuál es el efecto probable sobre el resultado?

Por ejemplo, supongamos que fumar cigarrillos triplica el riesgo de cáncer X y beber alcohol también triplica el riesgo. ¿Cuál es el riesgo de cáncer X en una población que fuma y bebe alcohol? Digamos que la incidencia acumulada de la enfermedad en personas que no beben ni fuman es de 100 por cada 10.000 personas. En aquellos que fuman, el riesgo es 300 por 10,000 personas, 200 casos adicionales por 10,000 personas por fumar (riesgo relativo 3, exceso de riesgo relativo 2, donde el exceso de riesgo relativo es el riesgo relativo menos el riesgo de referencia, que es por definición 1) y de manera similar para aquellos que beben alcohol (200 casos adicionales por cada 10,000 personas, riesgo relativo 3, exceso de riesgo relativo 2). Supongamos que los cuatro grupos de personas, aquellos que no fuman ni beben, que fuman, que beben y que fuman y beben, son idénticos en cualquier otro aspecto, es decir, no hay confusión. Ahora imagine que tenemos 10,000 personas que beben alcohol y fuman cigarrillos. ¿Cuáles son los posibles efectos combinados en este grupo?

¡Prepare una tabla, que incluya incidentes y riesgos acumulativos para poner a prueba su pensamiento! ¡Discutiremos el resultado más tarde!

### 2.2. Detección de interacción aditiva: la diferencia absoluta o el modelo de Riesgo Atribuible (AR)

La interacción aditiva se considera presente cuando el riesgo atribuible a las personas expuestas al factor A ( $RA_{exp}$ , es decir, la diferencia absoluta en los riesgos entre los expuestos y los no expuestos a A) es heterogéneo debido a una tercera variable (Z).

Tabla 1: ejemplo hipotético de ausencia de interacción aditiva.

Z	A	Tasa de incidencia (por 1000)	Riesgo Atribuible (por 1000)*
No	No	10.0	Referencia
	Si	20.0	10.0
Si	No	30.0	Referencia

	Si	40.0	10.0
--	----	------	------

Tabla 2: ejemplo hipotético de la presencia de interacción aditiva.

Z	A	Tasa de incidencia (por 1000)	Riesgo atribuible (por 1000)*
No	No	5.0	Referencia
	Si	10.0	5.0
Si	No	10.0	Referencia
	Si	30.0	20.0

\* Riesgo atribuible a A dentro de los estratos Z.

### 2.3. Detección de interacción multiplicativa: la diferencia relativa

La interacción multiplicativa se considera presente cuando la diferencia relativa (razón) en el riesgo de un resultado Y, entre individuos expuestos y no expuestos a un supuesto factor de riesgo A, difiere (es heterogéneo) debido a una tercera variable Z.

Tabla 3: ejemplo hipotético de la ausencia de interacción multiplicativa.

Z	A	Tasa de incidencia (por 1000)	Riesgo atribuible (por 1000)**
No	No	10.0	1.0
	Si	20.0	2.0
Si	No	25.0	1.0
	Si	50.0	2.0

Tabla 4: ejemplo hipotético de la presencia de interacción multiplicativa.

Z	A	Tasa de incidencia (por 1000)	Riesgo atribuible (por 1000)**
No	No	10.0	1.0
	Si	20.0	2.0
Si	No	25.0	1.0
	Si	125.0	5.0

\*\* Riesgo relativo de A dentro de los estratos Z.

(tablas reproducidas de Szklo & Nieto, 2019 , p.213 e 215)

### **¿Cuál es el modelo relevante? Aditivo o Multiplicativo Resalta y anima esta frase**

La popularidad del enfoque de ajuste Mantel-Haenszel y los métodos de regresión múltiple basados en modelos multiplicativos a menudo han llevado a interpretar la interacción casi exclusivamente con la interacción multiplicativa cuando se estudian resultados dicotómicos. Si las probabilidades o las razones de riesgo relativo son homogéneas entre los estratos de un modificador de efecto potencial, se puede concluir erróneamente que no hay interacción en general, incluso si esta conclusión se aplica exclusivamente a la interacción multiplicativa. Sin embargo, la interacción aditiva puede ser de mayor interés si se trata la prevención de enfermedades en el estudio. Por lo tanto, incluso cuando se utiliza el odds ratio o el riesgo relativo para describir los datos del estudio, es importante explorar la presencia de interacción aditiva. La evaluación de la interacción aditiva se puede realizar incluso en el contexto de modelos inherentemente multiplicativos, como los modelos de regresión logística y de Cox.

### **Sobre la naturaleza de la interacción: ¿cuantitativa o cualitativa? Resalta las frases y crea contenido animado**

**Interacción cuantitativa:** cuando la asociación entre el factor A y el resultado Y existe y está en la misma dirección en cada estrato formado por Z, pero la fuerza de la asociación varía entre los estratos.

**Interacción cualitativa:** cuando los efectos de A en el resultado Y están en direcciones opuestas (cruce) de acuerdo con la presencia de la tercera variable (Z) o hay una asociación en uno de los estratos formados por Z, pero no en la otra.

En otras palabras, la naturaleza de A depende de la presencia del modificador de efecto Z.

**Sobre la reciprocidad:** la interacción es completamente recíproca, porque si Z modifica el efecto de A, entonces A modifica el efecto de Z. La elección de A como factor de riesgo probable y Z como modificador de efecto potencial es arbitraria a una hipótesis que se está planteando evaluar. Por ejemplo, debido a que el efecto del tabaquismo sobre el cáncer de pulmón es fuerte y firmemente establecido, puede ser interesante explorar su papel como modificador del efecto al evaluar otros posibles factores de riesgo para el cáncer de pulmón. Los factores que no pueden modificarse (por ejemplo, genes, sexo) a menudo se tratan como modificadores del efecto.

Aunque, ocasionalmente, la misma variable puede ser tanto un factor de confusión como un modificador del efecto, la confusión y la interacción son generalmente fenómenos diferentes.

**Los efectos de confusión** no son deseables, ya que dificultan evaluar si una asociación estadística también es causal. **La interacción**, por otro lado, si es verdadera, es parte de la red de causalidad y puede tener implicaciones importantes para establecer, por ejemplo, estrategias de prevención de enfermedades.

Cuando se considera una variable de confusión y modificación de efectos, el ajuste para esta variable está contraindicado.

También es posible examinar la interacción para obtener información continua. En esta situación, el investigador generalmente usa enfoques estadísticos más complejos para evaluar la interacción, por ejemplo, incluyendo "términos de interacción". Estos modelos también se

pueden usar para evaluar la interacción entre variables categóricas como alternativa a los métodos de estratificación.

Otra cuestión con importantes implicaciones prácticas es si la heterogeneidad observada se produce por casualidad. Cuando se utilizan modelos de regresión para evaluar la interacción, la respuesta a esto se obtiene por la significación estadística del término interacción en la ecuación de regresión.

Es necesario enfatizar que las pruebas estadísticas de homogeneidad, aunque útiles, no son suficientes para evaluar completamente la interacción. Cuando los tamaños de muestra son grandes, como en estudios multicéntricos, incluso una pequeña heterogeneidad sin valor práctico o importancia biológica puede ser estadísticamente significativa.

Por otro lado, aunque no son estadísticamente significativas, las estimaciones de los puntos de riesgo relativo marcadamente diferentes entre sí sugieren la posibilidad de una verdadera heterogeneidad. Idealmente, estas diferencias no estadísticamente significativas, una heterogeneidad aún marcada debe ser confirmada por un estudio con suficiente poder estadístico para detectarla.

Al analizar la interacción con técnicas estadísticas, debe tenerse en cuenta que los modelos estadísticos son resúmenes conceptuales y matemáticos diseñados para expresar la presencia de un cierto patrón o asociación entre elementos de un sistema (por ejemplo, factores de riesgo probables y un resultado).

El epidemiólogo utiliza modelos estadísticos "para resumir concisamente los patrones e interpretar el grado de evidencia en un conjunto de datos para una hipótesis específica. Al tratar de identificar patrones de asociaciones entre exposiciones y resultados en epidemiología, el objetivo del proceso de modelado es generalmente encontrar el modelo estadístico más parsimonioso (es decir, el modelo más simple que describe satisfactoriamente los datos)".

#### **Resalta las frases a continuación.**

"Los modelos estadísticos deben considerarse "herramientas para la ciencia" y no "leyes de la naturaleza". "Los modelos estadísticos para datos nunca son ciertos. La cuestión de si un modelo es verdadero es irrelevante. Una pregunta más apropiada es si obtendremos la conclusión científica correcta si pretendemos que el proceso en estudio se comporte de acuerdo con un modelo estadístico específico." (Zeger apud Szklo, 2019)

Entonces, la pregunta principal es si el modelo se ajusta a los datos razonablemente bien para ayudar al investigador

**Recuerda!** Se detectará una interacción probando si el riesgo relativo en un grupo (por ejemplo, hombres que comen fruta) difiere mucho en otro grupo (por ejemplo, mujeres que comen mucha fruta). En este caso, el efecto de la fruta sobre el cáncer está interactuando con la variable sexo. Si hay interacción, los grupos no deben combinarse, sino analizarse por separado. Esta es un área compleja de análisis de datos.

**Finalmente, algunos CONSEJOS IMPORTANTES para la evaluación de la interacción. ¡Resaltar!**

**1 - El análisis que utiliza modelos con niveles jerárquicos de causalidad (distal, intermedia, proximal) facilita el proceso de elección de factores de confusión, ya que los separa de los posibles mediadores.**

2- ¡Evaluar la interacción puede ser importante cuando crees que el efecto de una exposición depende de otra!

3- Cuando la interacción es de interés, tanto la interacción aditiva como la multiplicativa pueden y deben ser reportadas. La interacción aditiva siempre es relevante para fines de salud pública.

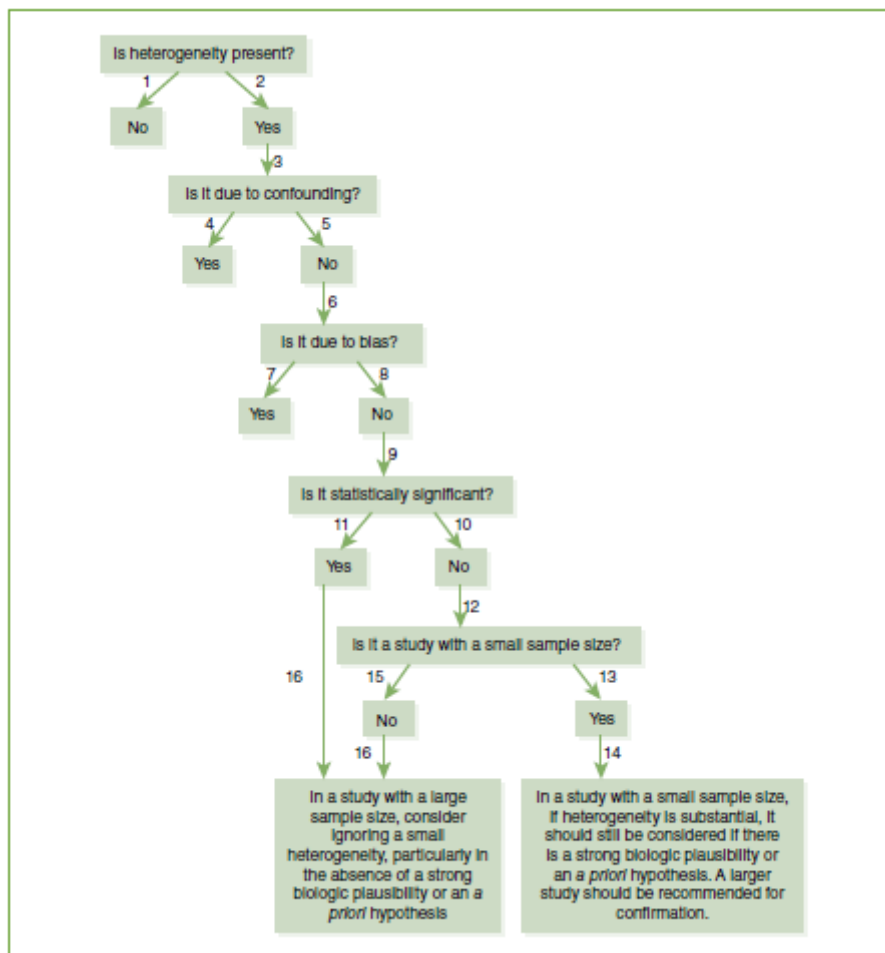
4- Las formas mecanicistas de interacción (causa suficiente e interacción epistática) son distintas de la interacción estadística.

5- Es importante comprender los límites de las conclusiones que se extraen.

6- El epidemiólogo debe declarar si se realizó una prueba para evitar la adición o multiplicación de riesgos. El modelo debe seguir la hipótesis.

Para concluir esta unidad, se sigue el esquema propuesto por (Szklo & Nieto, 2019) o que resume la evaluación en interacción.

Rehaga la figura en español y en el mismo patrón que las otras figuras.



## Referencias

Bhopal, R. S. (2016). *Concepts of epidemiology: Integrating the ideas, theories, principles, and methods of epidemiology* (Third edition). Oxford University Press.

Kannel, W. B. (1985). Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *American Heart Journal*, *110*(5), 1100–1107.

[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(85\)90224-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(85)90224-8)

Szklo, M., & Nieto, F. J. (2019). *Epidemiology: Beyond the basics* (Fourth edition). Jones & Bartlett Learning.