

Traduzione a cura di Infermiera Maria Cristina Robb.  
Centro studi EBN - Direzione Servizio Infermieristico e Tecnico  
Azienda Ospedaliera di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi  
Via Massarenti, 9  
40138 Bologna, Italia

## LA VALUTAZIONE DEGLI STUDI SULLE CAUSE (EZIOLOGIA)

### SCENARIO CLINICO

Siete stati assunti come infermiere dirigente in una casa di riposo che fornisce assistenza a lungo termine per anziani e siete venuti a conoscenza che un'elevata percentuale di residenti presentano delle ulcere da decubito. Sapete che vengono consigliate numerose misure di prevenzione, come letti e materassi speciali, ma non siete sicuri quali residenti siano maggiormente a rischio e quali caratteristiche permettano di prevedere chi tra loro ha maggiori probabilità di sviluppare lesioni da decubito. Sebbene sappiate vi siano alcuni strumenti che forniscono una previsione del rischio di lesioni da decubito, non siete sicuri che possano essere applicati ai vostri residenti e perciò vi piacerebbe leggere alcuni lavori di ricerca originali sull'argomento. Il vostro obiettivo a lungo termine è di assicurare che l'assistenza sia indirizzata a questi residenti ad alto rischio, in modo da evitare le ulcere prevenibili. Il vostro quesito clinico specifico è *quali caratteristiche dei residenti delle case di riposo li pone ad un elevato rischio di sviluppare lesioni da decubito?*

### LA RICERCA

Incominciate cercando su EBN online ([www.evidencebasednursing.com](http://www.evidencebasednursing.com)) utilizzando il termine di ricerca "pressure ulcer\*". Questa ricerca porta all'identificazione di 8 abstract, nessuno dei quali risponde al quesito sui fattori di rischio. Allo stesso modo, una ricerca su EBM non trova degli studi rilevanti. Provate su Pub Med ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)), disponibile gratuitamente online. Selezionate l'opzione di ricerca Clinical Queries e la ricerca per "Etiology", in quanto state cercando articoli sulle cause delle lesioni da decubito. Decidete

che la vostra ricerca dovrebbe enfatizzare maggiormente la sensibilità, rispetto alla specificità, per minimizzare il rischio di perdere degli articoli rilevanti. I vostri termini di ricerca sono "pressure ulcer\*" AND "nursing home\*". Questa ricerca identifica 32 abstract, uno dei quali, "Uno studio longitudinale sui fattori di rischio associati alla formazione di ulcere da decubito nelle case di riposo", sembra rilevante.

### LA TIPOLOGIA DEGLI STUDI DI RICERCA

Gli studi che considerano i fattori di rischio (spesso citati come esposizioni) per le patologie (spesso citate come esiti) sono generalmente chiamati studi analitici osservazionali. Si differenziano dagli RCT perché il ricercatore non manipola l'esposizione; invece, l'esposizione viene meramente misurata e viene calcolata la sua associazione con l'esito. Rispettando lo scenario clinico, siete interessati all'effetto delle caratteristiche del paziente (l'esposizione) sullo sviluppo delle ulcere da decubito (l'esito).

Le tipologie di studi osservazionali più comuni, che valutano i fattori di rischio di contrarre una patologia, sono gli studi a sezioni incrociate, gli studi caso-controllo e gli studi di coorte. Ognuno di loro ha un suo diverso disegno specifico e differisce dagli altri per ciò che riguarda i vantaggi e gli svantaggi. Ognuna di queste tipologie di studio sarà descritta brevemente, ipotizzando una ricerca per determinare se avere un indice di massa corporea basso (IMC) (l'esposizione) è un fattore di rischio per le lesioni da decubito (l'esito).

In uno studio a sezioni incrociate, i dati relativi all'esposizione ed all'esito sono

misurati nello stesso momento, in termini di tempo, e sullo stesso paziente. Per esempio, i dati possono essere raccolti da un campione di residenti provenienti da 5 case di riposo. Gli operatori assistenziali dovrebbero compilare un questionario per ogni residente, che dovrebbe contenere informazioni sul peso e l'altezza (per calcolare l'IMC), alcuni elementi sulla quantità e sulla gravità delle lesioni da decubito, ed altri fattori che potrebbero essere loro collegati, quali l'età, i recenti ricoveri ospedalieri, le patologie croniche e la mobilità. Questi dati, quindi, dovrebbero essere analizzati per vedere se i residenti con un basso IMC hanno più probabilità o meno di sviluppare almeno una lesione da decubito.

In uno studio caso-controllo, il ricercatore dovrebbe identificare un gruppo di residenti nella casa di riposo con lesioni da decubito, i casi. Dovrebbe identificare anche un altro gruppo di residenti che non hanno tali lesioni, i controlli. Quindi, il ricercatore dovrebbe raccogliere informazioni sulle precedenti esposizioni (cioè l'IMC al ricovero nella casa di riposo) per ogni paziente del gruppo dei casi e di quelli dei controlli. Dovrebbero quindi essere confrontate le differenze in termini di prevalenza, rispetto all'esposizione (IMC), tra i due gruppi. Gli studi caso-controllo effettuano un'analisi indietro nel tempo, per misurare le esposizioni, e perciò vengono chiamati studi retrospettivi. Gli studi caso-controllo possono anche "annidarsi" all'interno di uno studio di coorte in corso.

In uno studio di coorte, il ricercatore identifica un gruppo di residenti della casa di riposo, che non presentano lesioni da decubito, e misura il loro IMC. Questo gruppo, poi, viene seguito nel tempo, per determinare quanti di loro, e quali, sviluppano una lesione da decubito.

Lo studio che abbiamo identificato nella nostra ricerca sulla letteratura, è uno studio prospettico di coorte. Brandeis e al. hanno seguito una coorte di nuovi residenti di 78 case di riposo per un periodo di 1 anno. Tutti i residenti inclusi nello studio non avevano

ulcere da decubito al momento dell'ingresso nella casa di riposo e 3 mesi dopo, quando sono state eseguite le misurazioni di base. Questo lasso di tempo serviva ad assicurarsi che i risultati dello studio non fossero influenzati da fattori di rischio esterni alla casa di riposo. Tutti i residenti sono quindi stati seguiti per altri 3 mesi.

#### LA MISURAZIONE DEGLI EFFETTI NEGLI STUDI SULLE CAUSE

Negli studi sulle cause, vogliamo conoscere la relazione tra alcuni fattori di rischio dei pazienti (le esposizioni) e una particolare condizione o patologia (l'esito). La relazione tra i fattori di rischio e gli esiti viene generalmente presentata come *rischio relativo*, che definisce il rischio che corrono, in più (o in meno), le persone che presentano una particolare caratteristica, di sviluppare una patologia. A seconda della tipologia di studio e di analisi, il rischio relativo viene generalmente espresso con il risk ratio o l'odds ratio. Torniamo all'esempio sulla relazione tra l'IMC e le ulcere da decubito. Nella tabella 1 vengono utilizzati dei dati ipotetici per dare un esempio di come potrebbero essere presentati i risultati e di come potrebbero essere calcolate le relative misure.

Generalmente partiamo misurando il rischio del gruppo esposto di sviluppare l'esito. In questo caso, guardiamo la prima riga dei dati della tabella. Il rischio di presentare un'ulcera da decubito, tra coloro che hanno un basso IMC, viene calcolato dividendo il numero di persone che hanno la lesione da decubito per il numero totale di persone con un IMC basso. Quindi, il rischio del gruppo esposto di presentare l'esito è  $116/1600 = 0,073$ . Possiamo moltiplicare questo numero per 100 ed ottenere una percentuale (7,3%). Ripetiamo quindi questo processo per le persone non esposte, quelle con IMC elevato (seconda riga dei dati nella tabella). Il rischio di presentare l'esito dei non esposti è  $74/1400 = 0,053$  0,53%.

TABELLA 1 Indici di massa corporea e ulcere da decubito in un ipotetico campione di 3000 residenti in casa di riposo

		ULCERE DA DECUBITO		
		SI	NO	TOTALE
Indice di massa corporea	Basso (<20kg/m <sup>2</sup> )	116	1484	1600
	Alto (≥20kg/m <sup>2</sup> )	74	1326	1400
	Totale	190	2810	3000

Per calcolare il risk ratio dividiamo il rischio di sviluppare ulcere da decubito dei pazienti esposti con il rischio di coloro che non sono esposti. In questo caso il risk ratio sarebbe  $0,073/0,053 = 1,37$ . Un risk ratio di 1,37 indica che le persone con un IMC basso hanno un rischio di 1,37 volte maggiore (o del 37%) di presentare l'esito, rispetto a quelli con elevato IMC:

Negli studi caso-controllo, generalmente non possiamo misurare l'incidenza della patologia, perché partiamo da pazienti che presentano o non presentano tale patologia. In questo caso, utilizziamo l'odds ratio per misurare le dimensioni dell'effetto dell'esposizione sull'esito. Tuttavia, il calcolo dell'odds ratio non si effettua solo negli studi caso-controllo.

Calcoliamo la probabilità nel gruppo esposto, dividendo il numero delle persone con un IMC basso, che presentano ulcere da decubito, per il numero di persone con IMC basso che non hanno ulcere da decubito (prima riga dei dati nella tabella). Quindi ripetiamo questo calcolo per coloro che non sono esposti.

$$\text{Probabilità nel gruppo esposto} = 116/1484 = 0,078$$

$$\text{Probabilità nel gruppo non esposto} = 74/1326 = 0,056$$

Otteniamo l'indice dividendo la probabilità di avere ulcere da decubito tra le persone esposte (IMC basso) con le probabilità di presentare ulcere da decubito tra le persone non esposte (IMC elevato).

$$\text{Odds ratio } 0,078/0,056 = 1,39$$

Il risk ratio e l'odds ratio sono in larga parte interpretati nello stesso modo, cioè, quelli esposti hanno una probabilità maggiore di 1,39 volte di presentare l'esito.

L'odds ratio ed il risk ratio sono simili quando la frequenza dell'esito è bassa, ma

diventano sempre più divergenti quando l'esito diviene più frequente.

#### I RISULTATI SONO VALIDI?

Per valutare la validità di uno studio sui fattori di rischio (o sulle cause) di una particolare condizione, abbiamo bisogno di valutare quanto abbiano influito, sui risultati dello studio, 3 fattori: il caso, i bias e i fattori di confusione.

#### *Dimensione delle associazioni ed il ruolo del caso*

Nella maggior parte degli studi sulle cause, utilizziamo dei metodi statistici per valutare il ruolo del caso. Vogliamo sapere se i residenti che presentano una specifica caratteristica (cioè un IMC basso) hanno più probabilità di sviluppare un esito (cioè un'ulcera da decubito) rispetto a coloro che non posseggono tale caratteristica. I test statistici dovrebbero valutare l'ipotesi nulla, cioè che l'IMC non è un fattore di rischio per lo sviluppo di ulcere da decubito nei residenti delle case di riposo. I risultati di questi test sono rappresentati comunemente dal valore di p e dagli intervalli di confidenza del 95% (IC).

Per convenzione, il cut point per definire la significatività statistica del valore di p è 0,05. Questo valore indica che c'è solo una probabilità del 5% che la relazione osservata sia dovuta al caso. Ovviamente, minore è il valore di p, più bassa sarà la probabilità che un'associazione osservata, tra l'esposizione e l'esito, sia dovuta al caso. Tuttavia, è importante notare che non ci sono ragioni cliniche per assegnare questo livello di significatività. Quindi, non è generalmente più considerata una buona pratica riportare semplicemente un risultato come "significativo" e "non significativo" o indicare il  $p < 0,05$  per i risultati significativi.

Invece, vengono preferiti il reale valore di  $p$  e l'intervallo di confidenza del 95%, in quanto forniscono informazioni più dettagliate sulla forza delle evidenze, per rigettare od accettare l'ipotesi nulla. È importante notare che il valore di  $p$  non fornisce informazioni sulla forza dell'associazione tra l'esposizione e l'esito; questa informazione viene fornita dal risk ratio o l'odds ratio. Il valore di  $p$  fornisce una prova che permette di giudicare se un risultato possa essere dovuto solo al caso. La significatività statistica non è, quindi, collegata all'importanza clinica. Sulla base della nostra esperienza clinica, in alcuni casi, possiamo interpretare una differenza non significativa tra dei gruppi, come una differenza clinicamente importante.

La significatività statistica è collegata al *potere* di uno studio, il quale è in relazione con le dimensioni del campione. Se il campione non è abbastanza grande per individuare l'effetto di un'esposizione su un esito, c'è il rischio di ottenere un falso-negativo. Potremmo concludere, basandoci sul nostro risultato falso-negativo, che un fattore di rischio (cioè l'IMC) non è collegato ad un esito (sviluppo di ulcere da decubito), mentre, in realtà, lo studio non è sufficientemente ampio per dimostrare tale relazione. I lettori degli studi dovrebbero cercare un *calcolo delle dimensioni del campione*, che indica che la popolazione dello studio è sufficientemente ampia per minimizzare le probabilità di falsi-negativi.

Sebbene gli studi a sezioni incrociate, caso-controllo e di coorte ci permettano, allo stesso tempo, di valutare gli effetti di diverse variabili di esposizione, l'*analisi di ipotesi multiple* può presentare dei problemi. Cioè, maggiore è il numero di test statistici utilizzati all'interno di un solo studio, maggiore è la probabilità di ottenere dei risultati falsi-positivi. Possiamo minimizzare questo rischio stabilendo chiaramente, all'inizio di uno studio, quali ipotesi vogliamo esaminare, seguite dalla loro motivazione. La giustificazione generalmente dovrebbe provenire da studi di ricerca precedenti.

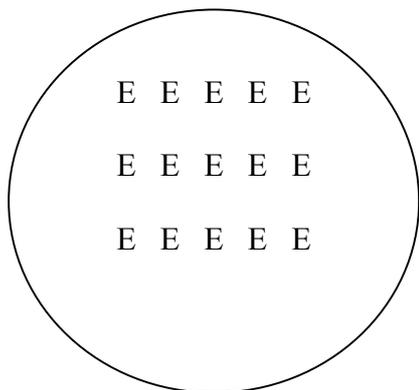
Lo studio di Brandeis e al. è successivo a delle precedenti ricerche che avevano

esaminato i fattori di rischio per le ulcere da decubito, anche se erano stati utilizzati dei disegni di studio diversi. Quindi, i fattori di rischio, che sono stati considerati nel loro studio, vengono giustificati dalla letteratura precedente, che aveva suggerito che queste variabili erano clinicamente in relazione con la formazione delle ulcere da decubito. Gli autori presentano generalmente gli IC del 95 % sulla stima dell'effetto, ma non presentano sempre l'esatto valore di  $p$ . Tuttavia, gli autori hanno interpretato correttamente gli IC come una prova che permette di accettare o rigettare l'ipotesi nulla. Sebbene lo studio abbia un campione ampio ( $n = 4232$ ), gli autori non riferiscono se lo studio abbia sufficiente potere, questa è una considerazione importante in questo studio, in quanto il campione è raccolto tra 78 case di riposo. Le persone che vivono nella stessa casa di riposo hanno maggiori probabilità di avere caratteristiche simili e quindi non possono essere considerate completamente indipendenti, rispetto agli scopi dell'analisi statistica. Sarebbe necessario un campione più ampio per indagare questo tipo di popolazione "raggruppata".

### **Bias**

I lettori hanno sempre bisogno di sapere se uno studio ha misurato ciò che aveva stabilito di misurare; questo è un problema di *validità interna*. In uno studio epidemiologico, il termine bias si riferisce a qualsiasi errore sistematico che porti ad una stima errata dell'associazione tra l'esposizione e l'esito. Bias è a volte un concetto difficile da afferrare, per il modo nel quale possono verificarsi, e i loro effetti sui risultati dello studio possono essere difficili da interpretare. Torniamo al nostro esempio sulla relazione tra l'IMC e lo sviluppo delle ulcere da decubito. In uno studio di coorte di tutti i pazienti delle case di riposo di una data area, abbiamo raccolto i dati sul peso e l'altezza, riferiti dalla persona stessa, e, quindi, seguito i pazienti per 6 mesi, per vedere se sviluppavano ulcere.

**Registrati come elevato IMC**



**Registrati come basso IMC**

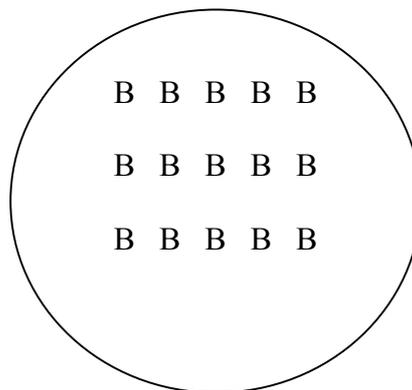
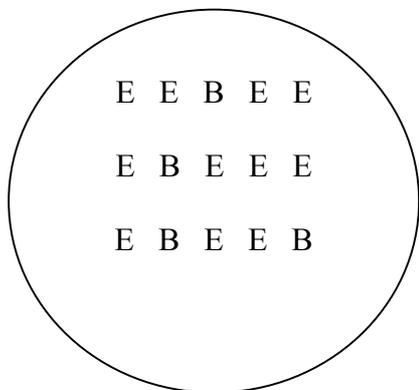


Figura 1 I dati come sono stati riferiti

Dai nostri dati sull'esposizione (IMC) siamo in grado di dividere la coorte sullo stato di esposizione in quelli con IMC elevato (E) e basso (B), come rappresentato nella figura 1. Tuttavia, alcuni dei residenti delle case di

riposo hanno riportato il loro peso e la loro altezza in modo scorretto e sono stati assegnati alla categoria di esposizione sbagliata. La reale distribuzione dello stato di esposizione è rappresentato dalla figura 2.

**Registrati come elevato IMC**



**Registrati come basso IMC**

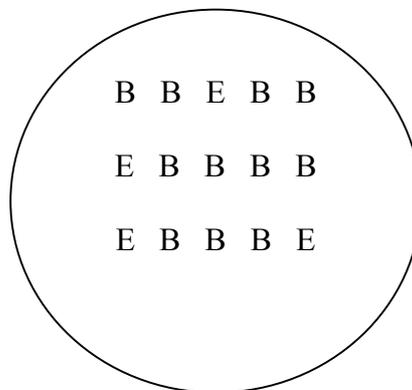


Figura 2 I dati reali

L'errore nella raccolta delle informazioni è un esempio di *bias di informazione*. Più in specifico, questo bias viene denominato come *bias di errata classificazione*, in quanto alcuni pazienti sono stati mal classificati, come aventi un indice di massa corporea elevato, mentre in realtà avevano un IMC basso, e viceversa. L'effetto di questo tipo di bias sui risultati di uno studio è differente a seconda che l'errata classificazione sia dipendente

dall'esito. Nel nostro esempio viene utilizzato un disegno di studio di coorte, che significa che non sappiamo l'esito dei pazienti al momento in cui viene misurata l'esposizione. Quindi, è improbabile che la conoscenza dell'esito abbia potuto influenzare la misurazione dell'IMC. È più probabile che i residenti, che hanno riportato in modo errato l'informazione sull'IMC, siano distribuiti in modo random tra coloro che hanno sviluppato un'ulcera da decubito e quelli che non l'hanno

svilupata. Quindi, questo tipo di errata classificazione è conosciuta come *random* o *non-differenziale*. Questo è l'effetto dello spostamento delle dimensioni dell'associazione tra l'esposizione e l'esito verso l'ipotesi nulla, cioè lo studio ha meno probabilità di dimostrare una relazione tra l'IMC ed il rischio di sviluppare ulcere da decubito.

Consideriamo un ipotetico studio caso-controllo di residenti con e senza ulcere da decubito, che sono stati intervistati rispetto alla loro precedente esposizione, compresi i recenti ricoveri ospedalieri. Quando gli si chiede di ricordare quanti giorni sono stati ricoverati in ospedale, alcuni di loro riportano questa informazione leggermente errata. Come prima, questa è una forma di bias di informazione. Il fatto che alcuni pazienti abbiano sviluppato delle ulcere da decubito fa in modo che essi pensino maggiormente a ciò

che gli è accaduto di recente. Cioè, i residenti con le ulcere da decubito riporteranno più probabilmente in modo accurato la lunghezza della loro degenza, rispetto a coloro che non hanno le ulcere da decubito, i quali tenderanno a sottostimare tale periodo di tempo. Visto che l'errata classificazione dell'informazione sull'esposizione dipende dall'esito, questa è conosciuta come errata classificazione *non random* o *differenziale*. È anche conosciuta come *bias di richiamo*, in quanto l'errata classificazione si basa sulla memoria. I residenti senza ulcere da decubito più probabilmente sottostimeranno la lunghezza della loro degenza e quindi, qualsiasi associazione tra l'aumento della lunghezza della degenza ed il rischio di sviluppare ulcere da decubito risulterà sovrastimata come mostrato nella tabella 2.

Tabella 2 Lunghezza del ricovero ospedaliero riferito dal paziente (esposizione) e sviluppo di ulcere da decubito (esito)

		ULCERE DA DECUBITO	
		Casi	Controlli
Lunghezza della degenza ospedaliera (> 10 giorni)	SI	15	10
	NO	5	10
Probabilità nel gruppo esposto (ricovero ospedaliero lungo = SI) = $15/10 = 1,5$			
Probabilità nel gruppo non esposto (ricovero ospedaliero lungo = NO) = $5/10 = 0,5$			
Odds ratio = probabilità nel gruppo esposto / probabilità nel gruppo non esposto = $3,0$			

Decidiamo di controllare se il numero di giorni di ricovero riferiti dal paziente coincidono con le registrazioni dell'ospedale. In realtà, troviamo che i residenti con le ulcere da decubito (i casi) hanno riportato accuratamente la lunghezza del loro ricovero,

mentre quelli senza ulcere da decubito (i controlli) tendono a sottostimare la lunghezza del ricovero. Questo è un esempio di *errata classificazione differenziale*. I dati provenienti dai registri ospedalieri e i calcoli risultanti sono riassunti nella tabella 3.

Tabella 3 Lunghezza dei precedenti ricoveri ospedalieri, basata sulle registrazioni ospedaliere (esposizione) e lo sviluppo di ulcere da decubito (esito)

		ULCERE DA DECUBITO	
		Casi	Controlli
Lunghezza della degenza ospedaliera (> 10 giorni)	SI	15	13
	NO	5	7
Probabilità nel gruppo esposto (ricovero ospedaliero lungo = SI) = $15/13 = 1,15$			
Probabilità nel gruppo non esposto (ricovero ospedaliero lungo = NO) = $5/7 = 0,71$			
Odds ratio = $1,62$			

Utilizzando i dati “reali” sul ricovero ospedaliero (dalle registrazioni ospedaliere), si è visto che i calcoli originali sovrastimavano le dimensioni dell’associazione tra i ricoveri ospedalieri più lunghi e lo sviluppo di ulcere da decubito. Quando sono stati utilizzati i dati provenienti dai registri ospedalieri, il numero degli esposti (ricovero ospedaliero lungo = SI) nel gruppo dei casi era più simile a quello dei controlli tra loro di quanto non lo fosse quando sono stati utilizzati i dati riferiti dal paziente.

L’altra categoria principale di bias è quella dei *bias di selezione*, che riguardano gli errori nel processo di identificazione della popolazione da studiare. Per esempio, in uno studio caso-controllo, è più probabile (o meno) che vengano selezionati i casi esposti o i casi non esposti? In uno studio di coorte, l’allocazione nella condizione di esposizione si riferisce allo sviluppo dell’esito? Un ulteriore problema degli studi di coorte riguarda il controllo dei partecipanti nel tempo, per vedere se sviluppano l’esito in esame. I lettori devono considerare se ci sono state delle perdite sostanziali nei follow-up e, in particolare, se questi abbandoni differiscono in rapporto all’esposizione, all’esito o ad entrambi. La lunghezza del periodo di follow-up si collega al periodo di latenza dell’esito in esame. Per le patologie croniche può rendersi necessario seguire i partecipanti per diversi anni, prima che un numero sufficiente di loro sviluppi l’esito. Tuttavia, più lungo è il periodo di follow up, più difficile sarà assicurare una raccolta di dati completa, o vicina alla completezza, sull’esito.

In effetti quando consideriamo il ruolo dei bias, stiamo cercando una spiegazione alternativa dei risultati dello studio. Esiste veramente una relazione tra l’IMC e le ulcere da decubito oppure il risultato osservato potrebbe essere spiegato con qualche errore di misurazione dell’IMC o delle ulcere da decubito? I bias possono essere un problema importante negli studi osservazionali, ma possono essere minimizzati mediante una buona pianificazione all’inizio dello studio, per assicurarsi che il campione sia privo di

bias e che vengano utilizzate le misure di esito più oggettive. Questo potrebbe voler dire l’utilizzo di strumenti standardizzati e di questionari, che siano stati validati sulla popolazione in esame. Questo non significa che le misurazioni oggettive siano prive di bias. Un ricercatore che sia convinto che l’IMC possa essere una causa di sviluppo delle ulcere da decubito, potrebbe essere tentato di arrotondare per difetto il peso dei partecipanti che non presentano l’esito. Le misurazioni più oggettive degli esiti riducono l’opportunità di bias di informazione. Il rischio per questa tipologia di bias può essere ridotto anche assicurandosi che coloro che valutano l’esito non siano a conoscenza delle condizioni di esposizione dei partecipanti.

Sfortunatamente, una volta che lo studio sia compromesso da un bias, non c’è niente che il ricercatore possa fare per rimediare. Quindi, è importante considerare il ruolo potenziale dei bias al momento della pianificazione dello studio ed assicurarsi che la selezione dei partecipanti e la raccolta dei dati siano effettuate in modo da minimizzarli.

Nella maggior parte degli studi di coorte, l’esito dei partecipanti è sconosciuto al momento in cui vengono raccolti i dati sull’esposizione. Per questa ragione, gli studi di coorte sono conosciuti per essere generalmente meno inclini ai bias, rispetto agli studi caso-controllo o a sezioni incrociate. Perciò, i risultati degli studi di coorte sono ritenuti più credibili rispetto ai risultati degli studi caso-controllo e a sezioni incrociate. Tuttavia, gli studi di coorte possono non essere in grado di rispondere a tutti i quesiti sulle cause. Per esempio, in uno studio su una condizione rara, per essere sicuri che un numero adeguato di persone sviluppino l’esito, sarebbe necessario un campione di dimensioni tali da risultare impraticabile. Allo stesso modo, condizioni con periodi di latenza lunghi, richiederebbero dei periodi di follow-up esageratamente lunghi.

Lo studio di Brandeis e al. era basato sui dati computerizzati, raccolti routinariamente da tutti i residenti delle case di riposo. Questi dati sono stati raccolti durante la valutazione eseguita da infermieri addestrati ed hanno

dimostrato un'attendibilità del 90%. Lo studio ha utilizzato dei criteri ristretti per la diagnosi dell'esito e non ha incluso nell'analisi le ulcere da decubito al primo stadio, a causa delle potenziali difficoltà di identificarle in modo affidabile. Non è chiaro chi abbia eseguito la valutazione dell'esito e se non era a conoscenza dello stato di esposizione dei partecipanti. Non è stato perso nessun partecipante nel follow-up, probabilmente perché tendevano a rimanere a vivere nella casa di riposo.

### I fattori di confusione (confounding)

I fattori di confusione sono un'altra forma di spiegazione alternativa dei risultati di uno studio osservazionale. Un classico esempio di confusione è fornito dagli studi che mostrano una stretta relazione tra il consumo di caffè ed il cancro del polmone. Bere caffè causa il cancro del polmone? È più probabile che la relazione tra il consumo di caffè ed il cancro del polmone sia confusa da elementi provenienti dal fumo; le persone che bevono più caffè, hanno anche maggiori probabilità di fumare, altro elemento collegato al cancro del polmone. Nella valutazione dei fattori di confusione, siamo interessati al fatto che vi sia una terza variabile, associata sia all'esposizione, sia all'esito, che potrebbe spiegare qualsiasi relazione osservata tra questi fattori. Tale confusione è rappresentata in modo diagrammatico nella figura 3

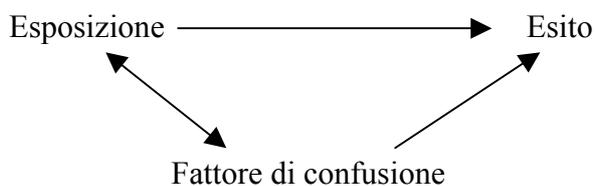


Figura 3 Fattori di confusione

A differenza dei bias, se gli effetti dei possibili fattori di confusione vengono anticipati, possono essere corretti durante la fase di analisi di uno studio. Il modo più semplice di controllare i fattori di confusione è la *limitazione*. Per esempio, nell'esempio sul consumo di caffè e cancro del polmone, gli effetti di confusione potrebbero essere controllati restringendo i partecipanti allo

studio a coloro che non fumano. Sfortunatamente, molti studi sono influenzati da più fattori di confusione, che possono rendere difficile l'applicazione della limitazione.

Gli studi caso-controllo usano più comunemente il *pareggiamento* come tecnica per controllare i fattori di confusione. Cioè, i controlli sono selezionati in modo da assicurare che la distribuzione dei potenziali elementi di confusione, sia simile a quella nel gruppo dei casi. I partecipanti nel gruppo dei casi possono essere equilibrati da soli, per esempio rispetto alla classe di età o al sesso, oppure tenendo conto dell'intero gruppo dei casi e dei controlli. Sebbene il pareggiamento può migliorare l'efficienza di uno studio, è sconsigliabile eseguirlo su troppi fattori, in quanto si possono introdurre dei bias di selezione, e, naturalmente, potrebbe essere impossibile determinare gli effetti delle variabili equilibrate sugli esiti. Se il pareggiamento fa parte del disegno dello studio, dovrà essere tenuto in considerazione nell'analisi dei dati. Per ulteriori informazioni sul pareggiamento i lettori possono fare riferimento a Rothman e Greenland.

La *stratificazione* è un'altra tecnica utilizzata per esaminare i possibili effetti di una terza variabile su un esito. Invece di restringere il campione (cioè escludere coloro che fumano), la stratificazione permette ai ricercatori di esaminare separatamente la relazione tra il consumo di caffè e il tumore del polmone nei fumatori e nei non fumatori, e, quindi, confrontare i due risultati. Questo ci fornisce un'idea sugli effetti del consumo del caffè sul tumore del polmone, indipendentemente dal fumo.

Possono essere utilizzate diverse tecniche statistiche per calcolare i possibili effetti dei fattori di confusione. I benefici di queste tecniche, di cui le più comuni sono le tecniche di *regressione* (cioè la regressione logistica), è che possono essere considerati simultaneamente diversi fattori di potenziale confusione; noi lo chiamiamo *adattamento* per ciascuno degli elementi di confusione. Per esempio, Margolis e al. erano interessati a sapere se gli uomini siano maggiormente a rischio di sviluppare le ulcere da decubito

rispetto alle donne. L'indice non adattato di questa relazione era 0,78, che significava che gli uomini avevano il 22% ( $[1,00 - 0,78] \times 100$ ) di probabilità in meno di sviluppare ulcere da decubito delle donne; l'intervallo di confidenza del 95% da 0,70 a 0,88 (che non incrociava il valore 1) suggeriva che non è probabile che tali risultati siano dovuti al caso. Tuttavia, quando sono stati presi in considerazione i fattori potenziali di confusione, inclusa l'età e l'essere affetti da altre patologie, l'indice adattato per le ulcere da decubito negli uomini, confrontato con quello delle donne, era di 1,01, cioè intorno all'ipotesi nulla, con un IC del 95% da 0,89 a 1,15. Quando sono state prese in considerazione l'età e le patologie, i dati non fornivano prove di una relazione tra il sesso e le ulcere da decubito. Queste tecniche statistiche vengono definite anche tecniche multivariate, in quanto considerano gli effetti di diverse variabili allo stesso tempo, ognuna tenendo conto delle altre.

Brandeis e al. hanno utilizzato un approccio misto per risolvere il problema dei fattori di confusione. Sebbene gli autori non mettano in discussione l'incidenza variabile delle ulcere da decubito nelle case di riposo in termini di fattori di confusione, essi, in un certo senso, tentano di prendere in considerazione i loro effetti attraverso la stratificazione. Gli autori dividono i dati rispetto alle case di riposo che hanno un'incidenza alta e bassa di ulcere da

decubito ed esaminano separatamente, per ciascun gruppo, le variabili associate loro. Tuttavia, non tentano l'adattamento rispetto ad altri fattori di confusione, come le patologie croniche o l'apporto nutrizionale. Gli autori non menzionano nella loro discussione i possibili effetti del peso delle malattie come un modo per spiegare le differenze osservate, relative al sesso, nel rischio per le ulcere da decubito. Sebbene abbiano fatto un'analisi logistica di regressione, non hanno incluso questi potenziali fattori di confusione nel loro modello.

#### QUALI SONO I RISULTATI?

La tabella 4 mostra i risultati selezionati dallo studio condotto da Brandeis e al. Sono stati identificati diversi fattori di rischio correlati allo sviluppo di ulcere da decubito nelle case di riposo ad "alta incidenza". Per esempio, l'odds ratio della relazione tra le difficoltà a deambulare e le ulcere da decubito era  $> 1,0$ , cioè, i residenti con difficoltà a deambulare avevano un rischio più elevato di sviluppare ulcere da decubito, rispetto ai residenti senza difficoltà a deambulare. Infatti, avevano una probabilità 3 volte maggiore di sviluppare ulcere da decubito. L'IC del 95%, da 2,0 a 5,3, attorno a questo odds ratio, non include l'1 (l'ipotesi nulla) e quindi vi sono evidenze per rifiutare l'ipotesi nulla.

Tabella 4 Fattori di rischio dei pazienti associati all'incidenza delle ulcere da decubito

Fattore di rischio	Odds ratio (95% IC)	Valore di p
<b>Case di riposo con alta incidenza di ulcere da decubito</b>		
Difficoltà alla deambulazione	3,3 (2,0 a 5,3)	<0,001
Incontinenza fecale	2,5 (1,6 a 4,0)	<0,001
Diabete mellito	1,7 (1,2 a 2,5)	<0,006
Difficoltà ad alimentarsi da solo	2,2 (1,5 a 3,3)	<0,001
<b>Case di riposo con bassa incidenza di ulcere da decubito</b>		
Maschi	1,9 (1,2 a 3,6)	<0,007
Difficoltà alla deambulazione	3,6 (1,7 a 7,4)	<0,001
Difficoltà ad alimentarsi da solo	3,5 (2,0 a 6,3)	<0,001

## COME POSSO APPLICARE I RISULTATI ALL'ASSISTENZA AI PAZIENTI?

Lo studio di Brandeis e al. suggerisce diversi possibili fattori di rischio per l'insorgenza delle ulcere da decubito nel contesto delle case di riposo. 2 fattori di rischio sono stati evidenziati, sia nelle case di riposo ad alta incidenza, sia in quelle a bassa incidenza: difficoltà alla deambulazione e difficoltà ad alimentarsi da solo. Questi due fattori hanno una associazione relativamente forte con lo sviluppo delle ulcere da decubito: i residenti con entrambe queste caratteristiche avevano una probabilità maggiore di almeno 2,2 volte di sviluppare ulcere da decubito rispetto a coloro che non avevano queste caratteristiche. Altri fattori di rischio erano l'incontinenza fecale ed il diabete mellito. nelle case di riposo ad alta incidenza. ed il sesso maschile in quelle a bassa incidenza. Il lavoro era uno studio di coorte longitudinale, e quindi sappiamo che l'esito si è sviluppato dopo l'esposizione e non in altro modo (definita come causalità invertita). Visto che l'esito non era conosciuto al momento della misurazione dell'esposizione, è improbabile che ci sia stata un'errata classificazione differenziale dovuta all'esito. Qualsiasi errata classificazione nell'esposizione o nell'esito è probabilmente stata distribuita in modo random, e ciò ha spostato qualsiasi associazione osservata verso l'ipotesi nulla. Ciononostante, le associazioni osservate sono state piuttosto forti. Lo studio è stato forse indebolito dal modo in cui sono stati trattati i fattori di confusione. Per esempio, alcune delle associazioni osservate avrebbero potuto

essere attenuate se gli autori avessero controllato il peso delle malattie nei residenti delle case di riposo. Tuttavia, è improbabile che questo avrebbe spiegato tutte le associazioni osservate.

È importante notare che gli studi osservazionali possono solo dirci qualcosa rispetto alle associazioni tra l'esposizione e l'esito. I risultati non ci dicono necessariamente se un'esposizione causa realmente un esito. Per essere più sicuri sulle cause di un esito, generalmente facciamo riferimento ad una sintesi di evidenze provenienti da diversi studi.

## RISOLUZIONE DELLO SCENARIO CLINICO

Basandovi sui risultati di Brandeis e al., suggerite che i residenti con difficoltà alla deambulazione abbiano la priorità per l'utilizzo di letti e materassi speciali (un intervento che è stato dimostrato essere efficace per la prevenzione delle ulcere da decubito). Decidete anche di continuare la vostra ricerca per identificare altri studi (con diversi disegni), per vedere se vengono identificati dei fattori di rischio simili o altri gruppi di pazienti a maggior rischio.

Bibliografia: vedi lavoro originale

JOY ADAMSON PhD  
*Department of Health Sciences  
University of York  
York, UK*



Settembre 2004