

Cinquanta sfumature di bias

Verga MC

Pediatra di famiglia ASL Salerno



Il *bias*,* come il confondimento, sono un elemento che ci può trarre in inganno nell'interpretazione dei risultati di uno studio clinico.

Il *bias*, o distorsione, è un errore sistematico, non occasionale, che può portare sia a sovrastimare sia a sottostimare l'esito considerato.¹

Sbagliare la misurazione della pressione arteriosa a un paziente è un **errore occasionale**, ma misurare la pressione a tutti con uno sfigmomanometro non tarato è un **errore sistematico**.

*Ormai si può considerare il termine "bias" un forestierismo non adattato acquisito stabilmente nella lingua italiana, relativamente alla terminologia medica, che rimane quindi invariato al plurale benché sia un termine fortemente specialistico.

Sono stati descritti molti tipi di bias, alcuni che tendono a co-verificarsi e che quindi devono essere considerati insieme, altri invece più specifici (Figura 1).²

L'accuratezza dei cut-off di Castro et al.³

Attualmente la diagnosi di certezza di allergia alimentare si basa sul Test di Provocazione Orale (TPO), un test rischioso, praticato in regime di day hospital con notevole dispendio di risorse umane ed economiche. Da tempo, quindi, gli allergologi stanno valutando l'accuratezza di test alternativi più semplici e sicuri, confrontando alcuni valori di Skin Prick Test e/o IgEs con l'esito del Reference Standard (TPO).

Nel 2013 Castro e colleghi hanno identificato un cut-off di IgEs per latte = 3,06 kU/l, con specificità = 98% (Figura 3). Nei casi di storia suggestiva, con questo valore sarebbe possibile fare diagnosi certa di allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) senza sottoporre il bambino al TPO.

Tutto bene, quindi... Ma... In base ai criteri di esclusione, non partecipavano allo studio i bambini con pregressa APLV che avevano acquisito la tolleranza, né i bambini che

non avevano mai avuto reazioni al latte. In pratica avevano escluso i bambini sani.

È un problema?

Sì, lo è, perché se non sottopongo al test anche i bambini sani, come faccio a quantificare i falsi positivi?

E se non quantifico i falsi positivi, come faccio a calcolare la specificità?

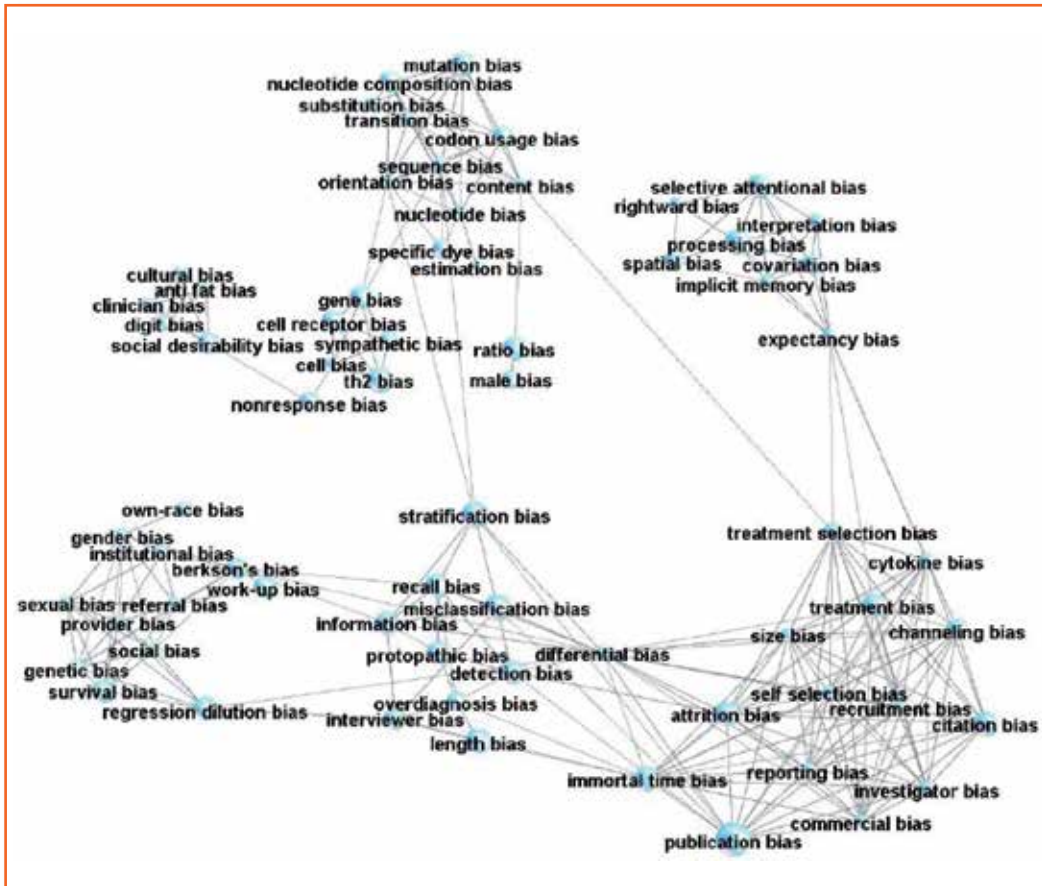


Figura 1. Mapping 235 bias in 17 milioni di articoli in Pub Med²

Tra i più frequenti e più noti c'è quello di selezione o *selection bias*, dovuto a una selezione non corretta dei pazienti. Per esempio, in uno studio che valuti l'efficacia di una terapia confrontando un gruppo trattato e un gruppo controllo, se nel primo gruppo vengono inclusi pazienti meno gravi o più giovani avrò una maggiore percentuale di guarigione che sarà attribuita, erroneamente, alla terapia (Figura 2).



Figura 2. Selection bias: errore sistematico nella composizione del campione o dei gruppi di confronto

E se non posso calcolare correttamente la specificità, come posso considerare valido il risultato del 98% ottenuto dal gruppo di lavoro di Castro?

È quindi evidente che lo studio è gravato da un bias relativo ad una non corretta selezione dei pazienti.

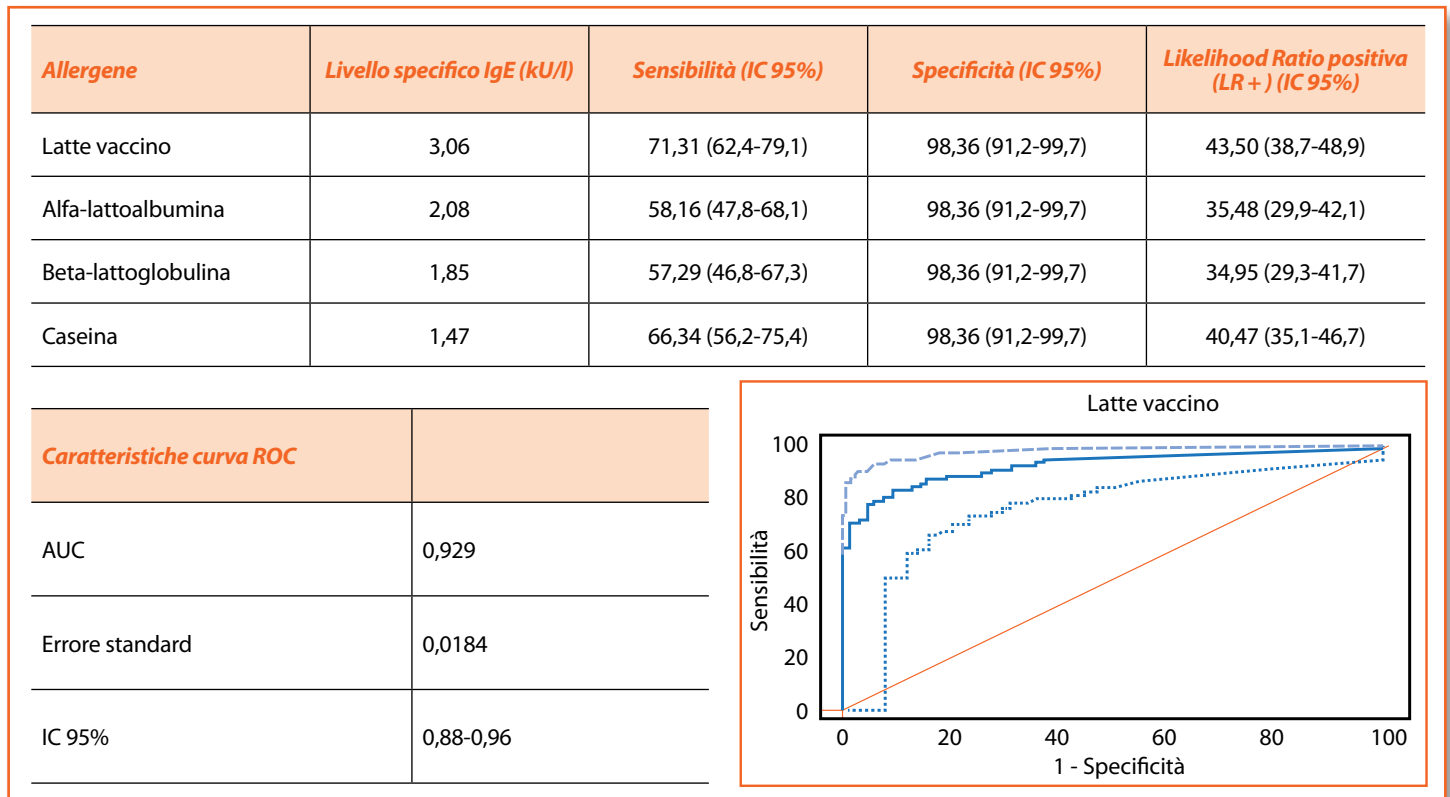


Figura 3. Risultati di accuratezza del valore di cut-off e Curva ROC delle IgEs per latte vaccino = 3,06 kU/l nello studio di Castro e colleghi

Parliamo di **performance bias** invece quando non tutti i pazienti ricevono la stessa assistenza o vengono sottoposti a controlli differenti.

Un fattore che può comportare il **performance bias** è la mancanza di cecità: il ricercatore potrebbe seguire con più attenzione il gruppo trattato anziché il gruppo controllo, auspicando una maggiore probabilità di successo della terapia. Anche gli stessi pazienti, sapendo di essere sottoposti al trattamento, potrebbero essere più motivati, per esempio, ad adottare uno stile di vita più sano e a sottoporsi regolarmente ai controlli, aumentando le probabilità di guarigione per motivi indipendenti dal trattamento sperimentato.

Il **detection bias**, o bias di rilevamento, si ha quando la rilevazione dell'esito non è corretta, perché, per esempio, si utilizza un test diagnostico non appropriato, oppure perché il test è operatore-dipendente (es. l'ecografia) e il ricercatore tende a registrare risultati più favorevoli, oppure tende a sovrastimare o sottostimare segni e sintomi del paziente in relazione all'esito dello studio.

Esiste anche l'**attrition bias**, o di violazione del protocollo, che si registra quando un numero rilevante di pazienti, su-

periore al 10%, non completa lo studio o non riceve l'intervento sperimentato. Oltre alla mancanza di dati, negli studi randomizzati l'**attrition bias** può determinare la perdita dei vantaggi della randomizzazione, per cui i due gruppi di confronto non sono più simili e interscambiabili.

Il **reporting bias**, o bias di registrazione, o reporting selettivo, infine, si ha quando non sono riportati tutti i risultati ma solo quelli più favorevoli, generalmente riferiti ad esiti surrogati (dati di laboratorio, parametri fisiopatologici come la pressione arteriosa, Figura 4) e non clinicamente rilevanti (es. casi di malattia, complicanze, ospedalizzazioni, Figura 5).

Gli studi osservazionali possono presentare anche **misclassification** e **recall bias**.

Il **misclassification bias** sono errori nella categorizzazione del fattore di esposizione o dell'esito, mentre i **recall bias** sono differenze nel modo in cui le informazioni vengono ricordate o riferite dai partecipanti nei diversi gruppi.

In realtà il rischio di bias non c'è solo nella conduzione dello studio, ma può addirittura precedere il disegno dello stu-

dio.⁴ Uno studio può essere ingannevole, inutile o addirittura dannoso anche se ben disegnato, condotto, analizzato e riportato.

Alcuni *bias* sono relativi all'ambito della ricerca generale: **scarsa rilevanza scientifica, minima utilità clinica, omissione di evidenze già prodotte.**

Altri *bias* sono invece insiti negli specifici quesiti della ricerca: **straw man fallacy (l'argomento fantoccio**, si sposta l'attenzione dall'argomento principale a un altro più debole, per distrarre l'attenzione), **mancato confronto head-to-head**, (cioè un confronto diretto tra due o più interventi), **studi sovradimensionati** con numerosità eccessivamente

alta (per far sì che differenze anche minime risultino statisticamente significative), **esiti unilaterali** (es. quando lo studio si focalizza sui benefici di un intervento, ma non sugli eventi avversi), **informazione sui risultati** della ricerca gestita dall'industria, con annunci di massa o la manipolazione occulta della letteratura scientifica.

Non ultimo, dobbiamo considerare il **bias dovuto al conflitto d'interesse**, che spesso porta a un reporting subottimale. Non dobbiamo però pensare che il conflitto d'interesse sia solo finanziario: anche motivi accademici o pregiudizi scientifici possono comportare un meno evidente, ma ugualmente forte conflitto.



Figura 4. Esiti surrogati. Pressione arteriosa



Figura 5. Esiti clinicamente rilevanti. Infarto del miocardio

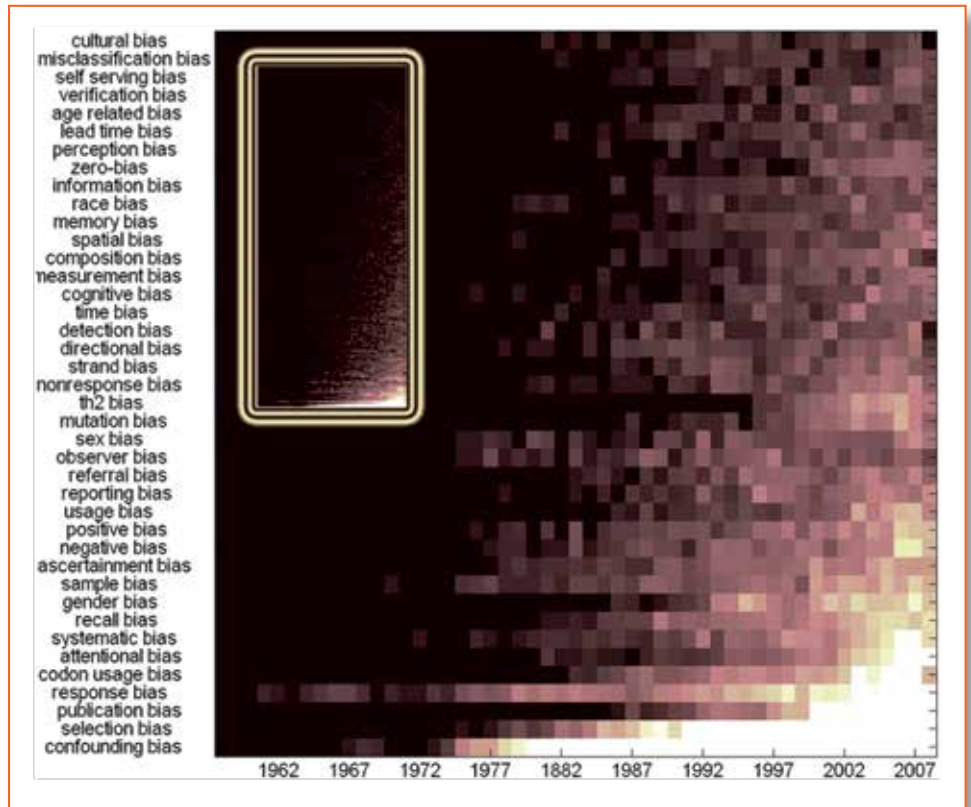


Figura 6. Evoluzione normalizzata di 40 termini relativi a bias utilizzati più di 100 volte dal 1958 al 2008. I termini sono ordinati in base al numero totale di occorrenze (in generale, più frequenti negli ultimi anni). Il colore più chiaro indica un numero più alto di occorrenze (in basso i termini più frequenti), il colore nero indica che non c'è occorrenza del termine nell'anno considerato. Da 2.

Bibliografia

- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
- Chavalarias D, Ioannidis JP. Science mapping analysis characterizes 235 biases in biomedical research. Clin Epidemiol 2010;63:1205-15.

- Castro AP, Pastorino AC, Gushken AK et al. Establishing a cut-off for the serum levels of specific IgE to milk and its components for cow's milk allergy: results from a specific population. Allergol Immunopathol (Madr) 2015;43:67-72.
- Ioannidis JP. Perfect study, poor evidence: interpretation of biases preceding study design. Semin Hematol 2008;45:160-6.

Per contattare l'Autore **Maria Carmen Verga**: vergas@virgilio.it