

Non c'è trucco non c'è inganno

Verga MC

Pediatra di Famiglia ASL Salerno

NON C'È TRUCCO, NON C'È INGANNO...

...lo dice il giocatore delle tre carte.

Il Sabatini Coletti definisce il *trucco* "espediente, artificio, inganno, che altera l'aspetto delle cose e fa vedere quello che non c'è".¹

L'*inganno* è sinonimo di trucco, ma può essere anche la "parvenza di vero creatasi spontaneamente a causa di un'errata percezione della realtà".

L'analisi e la valutazione delle evidenze scientifiche possono essere distorte da numerosi fattori, alcuni volontariamente posti in essere per indurre conclusioni prestabilite, ma altri assolutamente involontari.

Partiamo quindi dalla buona fede e affrontiamo, in questa prima Pillola, l'elemento che più frequentemente ci trae in inganno nelle nostre osservazioni e in quelle degli studi clinici.

Il Confondimento

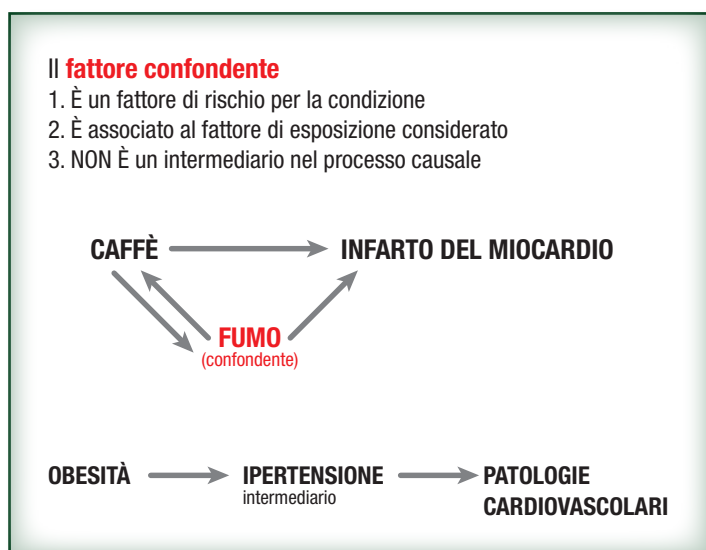
Il confondimento (dal latino *confundere*, mescolare) può essere definito come la distorsione nella stima di un effetto dovuta alla presenza di una causa comune sia all'esposizione sia all'esito.

Il confondimento è confusione, o mescolanza di effetti.

Semplicemente, come spesso capita nella nostra pratica quotidiana, l'esito che noi osserviamo non è dovuto solo al fattore di esposizione (di rischio o preventivo) che stiamo considerando, ma viene modificato da un altro fattore (fattore confondente) che influenza contemporaneamente sia il fattore di esposizione sia l'esito.

Per esempio, se valutiamo l'effetto del caffè come fattore di esposizione (specificamente, di rischio) per lo sviluppo di infarto del miocardio (esito), dobbiamo tener conto anche del fumo (fattore confondente), perché il fumo è sia causa di infarto del miocardio, sia causa di maggior consumo di caffè (Figura 1).

Figura 1. Fattori confondenti



È quindi generalmente sbagliato trarre conclusioni dalle semplici osservazioni, spesso distorte e fuorvianti, ed è sbagliato formulare raccomandazioni per la pratica clinica senza il supporto di studi sperimentali metodologicamente validi.

Un classico caso di confondimento si verificò nel famoso *Studio delle infermiere*, i cui risultati furono poi confutati.

The Nurses' Health Study²

Nel 1976 iniziò negli Stati Uniti un grande studio osservazionale prospettico su oltre 100.000 infermiere americane, denominato *Nurses' Health Study*.

Uno degli obiettivi della ricerca era di indagare se esistesse

una correlazione favorevole tra terapia ormonale sostitutiva (TOS) e prevenzione cardiovascolare primaria.

Furono incluse 48.470 donne in post-menopausa, di età compresa tra i 30 e i 63 anni, senza precedenti malattie cardiovascolari. Furono seguite per 10 anni.

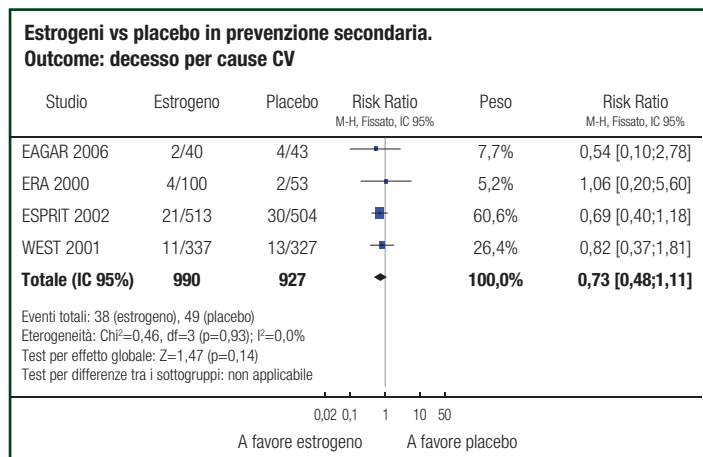
I risultati sembravano dimostrare un effetto preventivo della terapia: il Rischio Relativo (RR) di eventi coronarici maggiori era di circa 0,30-0,70 nelle donne che avevano assunto la TOS, rispetto a quelle che non l'avevano assunta. La differenza era statisticamente significativa (Tabella 1).

Tabella 1. Rischio di eventi coronarici maggiori nelle donne che hanno assunto e in quelle che non hanno assunto TOS nel Nurses' Health Study

Uso di ormoni	Persone/anno di follow-up	Eventi	RR (IC 95%)	RR analisi multivariata (IC 95%)
<i>Mai</i>	358.125	662	1,0 (categoria di riferimento)	1,0 (categoria di riferimento)
<i>Passato</i>	185.497	337	0,88 (0,77÷1,00)	0,82 (0,72÷0,94)
<i>Attuale</i>	265.203	259	0,54 (0,46÷0,62)	0,61 (0,52÷0,71)
<1 anno	20.091	9	0,30 (0,16÷0,58)	0,40 (0,21÷0,77)
1-1,9 anni	19.155	9	0,32 (0,16÷0,61)	0,41 (0,21÷0,80)
2-4,9 anni	78.928	60	0,47 (0,36÷0,61)	0,53 (0,41÷0,70)
5-9,9 anni	77.435	74	0,51 (0,40÷0,65)	0,45 (0,45÷0,74)
≥ 10 anni	69.594	107	0,69 (0,56÷0,85)	0,74 (0,59÷0,91)

Questi risultati, apparentemente così chiari, vennero poi smentiti da 3 studi controllati randomizzati³⁻⁵ (*Randomised Controlled Trial* – RCT).

Figura 2. Metanalisi della revisione Sistematica di Main.⁶



Successivamente anche la revisione sistematica con meta-analisi di Main confermava i risultati degli RCT⁶ (Figura 2).

Nel 2015 la Cochrane ha pubblicato un editoriale in cui ribadisce che "...while hormone therapy provides no protection against CVD overall, there may be benefit for survival and coronary heart disease (CHD) in the subgroup of postmenopausal women who start hormone therapy within 10 years of menopause (between 50 and 59 years). They note that this finding should be considered in the con-

text of increased risk of venous thromboembolism in this population and no reduction in overall mortality".⁷

Come si poteva spiegare questa contraddizione?

A cosa era dovuto l'inganno dello studio osservazionale, pur correttamente condotto, rispetto agli RCT?

I risultati del Nurses' Study si giustificavano con il fatto che le infermiere che negli anni '70-'90 assumevano la TOS erano di livello socio-economico e culturale più elevato: avevano quindi uno stile di vita più sano e un più facile e frequente accesso ai servizi sanitari.

Erano questi i fattori confondenti che diminuivano complessivamente il rischio di patologie cardiovascolari correlato alla TOS (Figura 3).

Nel Nurses' Study gli autori si limitavano a osservare e confrontare per 10 anni le pazienti che assumevano e quelle che non assumevano la TOS, ma i due gruppi, come abbiamo detto, erano molto diversi e non avevano una caratteristica fondamentale per poter correttamente confrontare i risultati: non erano interscambiabili (Figura 4).

Il disegno degli RCT, invece, prevede che lo sperimentatore distribuisca i pazienti in 2 gruppi secondo una lista di distribuzione casuale, la lista di randomizzazione, che consente di:

1. distribuire anche eventuali fattori confondenti, noti e ignoti;
2. formare gruppi omogenei, quindi interscambiabili e confrontabili.

Figura 3. Fattori confondenti del Nurses' Study



Figura 4. Composizione dei 2 gruppi (coorti) nel Nurses' Study

STUDIO OSSERVAZIONALE DI COORTE PROSPETTICO

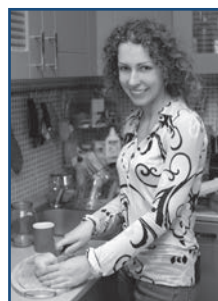
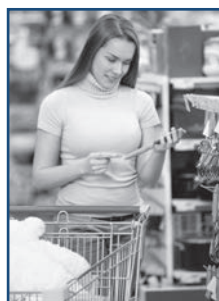
COORTE 1 TOS

Maggiore % di infermiere di **ALTO** livello socio-culturale



COORTE 2

Maggiore % di infermiere di **BASSO** livello socio-culturale



I gruppi degli RCT avevano tutti, in egual misura, infermiere di vario livello socio-culturale (Figura 5).

Dobbiamo quindi essere consapevoli dei limiti delle nostre osservazioni dovuti ai fattori confondenti: tra i più frequenti, oltre allo stato socio-economico, ci sono l'età,

le comorbidità, i fattori ambientali.

Per valutare l'efficacia e, anche se in misura minore, la sicurezza di un intervento è necessario pertanto condurre studi con disegno adeguato: nel caso specifico, studi sperimentali controllati randomizzati.

Figura 5. Composizione dei 2 gruppi negli studi controllati randomizzati



Bibliografia

1. Il Sabatini Coletti - dizionario della lingua italiana 2008. Sansoni per la scuola.
2. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC et al. Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease - Ten-Year Follow-up from the Nurses' Health Study. N Engl J Med. 1991;325:756-62.
3. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280:605-13.
4. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med. 2000;343:522-9.
5. Lenfant C. Statement from Claude Lenfant, MD, Director, National Heart, Lung, and Blood Institute, on preliminary trends in the Women's Health Initiative. National Heart, Lung, and Blood Institute Communications Office. 3 April 2000.
6. Main C, Knight B, Moxham T et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2013;4:CD002229.
7. Roberts H, Hickey M. Should hormone therapy be recommended for prevention of cardiovascular disease?[editorial]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;3:10.1002/14651858.ED000097.

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