

Il sesso femminile espone il neonato con fibrosi cistica a un esito peggiore? Un processo in tre atti

Roberto Buzzetti¹, Luigi Gagliardi²

¹Epidemiologo freelance, Bergamo; Laboratorio della Conoscenza Carlo Corchia; ²Ospedale Versilia, AUSL Toscana Nord-Ovest; Laboratorio della Conoscenza Carlo Corchia

La storia qui presentata deriva da un progetto di ricerca di alcuni anni fa, *Cystic Fibrosis and Meconium Ileus: a Multi-centric Study on Risk Factors for Adverse Outcome in Infancy* (principal investigator Rita Padoan), finanziato dalla Fondazione per la ricerca in fibrosi cistica. Obiettivo del progetto era stabilire quali fattori di rischio fossero legati al verificarsi di un outcome avverso in neonati con fibrosi cistica (FC).

Per outcome avverso si intendeva la presenza, all'età di un anno, di almeno uno dei seguenti:

- ritardo staturale (stunting);
- ritardo ponderale (wasting);
- colonizzazione cronica con *Pseudomonas aeruginosa*.

Per 287 neonati con fibrosi cistica nati negli anni 2009-2014, diagnosticati entro il 30 giugno 2015 e seguiti dai centri FC italiani partecipanti allo studio, sono stati raccolti i dati per le seguenti variabili predittive:

- genere;
- genotipo;
- ileo da meconio alla nascita;
- tipo di FC ("classica" o "atipica");
- insufficienza pancreatica (rilevata a 3 mesi);
- peso alla nascita;
- modalità di diagnosi (per screening o per sintomi);
- età alla diagnosi di FC;
- programmata fisioterapia alla diagnosi;
- allattamento al seno, almeno parziale, a 3 mesi.

Il "processo" (*trial* traducibile con "studio" ma anche con "processo") si concentra qui, per semplicità, sulla possibile **influenza negativa del sesso femminile** sul verificarsi dell'outcome avverso (il problema del *gender gap* abbastanza noto in FC).

Primo atto: il processo di primo grado

Il semplice modello riportato in **Figura 1** considera il genere femminile come "imputato", sospettato di colpevolezza nel favorire il verificarsi dell'outcome avverso.

L'analisi dei dati fornisce la seguente risposta:

	Outcome avverso			
	Sì	No	Totale	
Genere F	26	114	140	Rischio = 26/140 = 18,6%
M	24	123	147	Rischio = 24/147 = 16,3%
Totale	50	237	287	Rischio relativo = 1,14 (+14%) OR = 1,17

I neonati di genere femminile presentano dunque un rischio aumentato del 14% circa di presentare un outcome avverso a 12 mesi (RR = 1,14 IC 95% 0,76 -1,87) e un rapporto tra odds (odds ratio, OR) = 1,17 (da 0,63 a 2,15).

Il processo si potrebbe concludere con una condanna dell'imputato, o forse piuttosto con un'assoluzione per insufficienza di prove (vista la non significatività dell'effetto); resta comunque il forte sospetto che le femmine vadano peggio dei maschi.

Secondo atto: il processo d'appello

La difesa ipotizza che sia l'esposizione (sesso femminile) sia l'outcome possano essere associati con il peso alla nascita, secondo il modello qui rappresentato in **Figura 2**.

Utilizzando dunque il peso alla nascita come possibile confondente, si ottiene la seguente situazione:

Per i neonati di peso alla nascita inferiore a 2700 grammi

	Outcome avverso			
	Sì	No	Totale	
Genere F	17	26	43	Rischio = 17/43 = 39,5%
M	11	13	24	Rischio = 11/24 = 45,8%
Totale	28	39	67	RR = 0,86 (-14%) OR = 0,77

Il rischio relativo è pari a 0,86 (da 0,49 a 1,53) e l'odds ratio = 0,77 (da 0,28 a 2,12).



Figura 1.



Figura 2.

Per i neonati di peso alla nascita almeno 2700 grammi

		Outcome avverso			
		Sì	No	Totale	
Genere	F	9	88	97	Rischio = 9/97 = 9,3%
	M	13	110	123	Rischio = 13/123 = 10,6%
Totale		22	198	220	RR = 0,88 (-12%) OR = 0,87

Il rischio relativo è pari a 0,88 (da 0,39 a 1,97) e l'odds ratio = 0,87 (da 0,35 a 2,12).

La sentenza precedente viene dunque ribaltata, controllando per il peso neonatale: sia nei bassi pesi (meno di 2700 grammi) sia nei pesi normali le femmine hanno un risultato migliore rispetto ai maschi con una riduzione dell'esito avverso rispettivamente del 14% e del 12%

Questo ribaltamento, classico esempio del cosiddetto "paradosso di Simpson" (situazione in cui l'effetto osservato negli strati è opposto a quello osservato nella loro somma), porta all'assoluzione con formula piena del genere femminile, che anzi avrebbe un effetto protettivo!

Terzo atto: la Cassazione

Di fronte alla ingegnosa difesa messa in atto nella puntata precedente, gli avvocati dell'accusa a loro volta però argomentano così: "È il basso peso alla nascita il maggior responsabile dell'outcome avverso, sia nei maschi che nelle femmine", come si vede nelle seguenti Tabelle:

Per i neonati di sesso femminile

		Outcome avverso			
		Sì	No	Totale	
Peso nascita	< 2700	17	26	43	Rischio = 17/43 = 24,7%
	≥ 2700	9	88	97	Rischio = 9/97 = 3,5%
Totale		26	114	140	RR = 4,26 (da 2,07 a 8,79) OR = 0,77

Il rischio relativo è pari a 4,26 (da 2,07 a 8,79) e l'odds ratio = 6,39 (da 2,55 a 16,02).

Per i neonati di sesso maschile

		Outcome avverso			
		Sì	No	Totale	
Peso nascita	< 2700	11	13	24	Rischio = 11/24 = 25,5%
	≥ 2700	13	110	123	Rischio = 13/123 = 5,1%
Totale		24	123	147	RR = 4,34 (da 2,21 a 8,50) OR = 7,16

Il rischio relativo è pari a 4,34 (da 2,21 a 8,50) e l'odds ratio = 7,16 (da 2,67 a 19,22).

E se il basso peso alla nascita è un formidabile fattore di rischio, in grado di quadruplicare il rischio in entrambi i sessi (con significatività statistica), è tuttavia cruciale notare che il genere femminile presenta un rischio di basso peso neonatale circa doppio rispetto al maschile (43/140 = 31% vs 24/147 = 16%), cioè essere femmina raddoppia il rischio di basso peso.

Il rapporto corretto tra le variabili è dunque illustrato in **Figura 3** (notare la direzione delle frecce!).

Risultato finale: si ribadisce la "colpevolezza" del genere femminile. Pur non essendo il diretto colpevole, è comunque il "mandante", favorendo la presenza di basso peso alla nascita, che a sua volta è un forte fattore di rischio per l'outcome avverso. La pena da scontare sarà comunque lieve, in quanto il giudice osserva che, se per ipotesi tutti i 287 bambini nascessero femmine, vi sarebbero 53 eventi negativi; mentre se nascessero tutti maschi questi eventi sarebbero 47, a conferma di quanto osservato, correttamente, nel giudizio di primo grado (RR = 1,14 IC 95% 0,76 -1,87).

Commento metodologico e conclusioni

Non è mai buona norma fidarsi dei dati grezzi (la semplice relazione tra genere e outcome) (primo grado di giudizio).

Ma è altrettanto pericoloso, e foriero di grave errore, considerare il peso alla nascita come possibile confondente nella suddetta relazione (secondo grado), e di conseguenza operare un aggiustamento per questa variabile, solo perché è associata con l'esposizione e l'esito. Essa infatti **NON è un confondente, ma è un mediatore!** [Box 1].

E l'aggiustamento per un mediatore non va mai operato, dato che conduce al "sovraggiustamento" (*overadjustment*) e a bias.

Per saggiare l'ipotesi che il sesso femminile sia associato a peggiore outcome, era dunque appropriata un'analisi grezza. Solo per approfondire i meccanismi attraverso cui questo effetto negativo opera, sarebbe stato poi possibile eseguire un'analisi di mediazione [Box 1], con il peso alla nascita come mediatore tra il sesso e l'outcome, ma – lo ribadiamo – non per rispondere alla domanda se il sesso femminile potesse avere un'influenza negativa sull'esito.

Nel caso presentato l'individuazione del flusso causale era piuttosto semplice. *Prima* viene il genere del bambino e *poi*, come possibile conseguenza, il suo peso alla nascita, e non viceversa.

Ma non sempre le cose sono così semplici, spesso presentandosi assai più intricate, con modelli causali ben più complessi sia per la difficoltà nell'individuare le direzioni causa-effetto, sia per un numero più elevato di variabili in gioco.

L'insegnamento che ci viene da questo caso è che nell'analisi dei dati non dobbiamo semplicisticamente pensare che tutto ciò che si associa all'esposizione e all'outcome sia un confondente da eliminare. Dunque spesso non è corretto operare delle analisi multivariate che dovrebbero "aggiustare per tut-

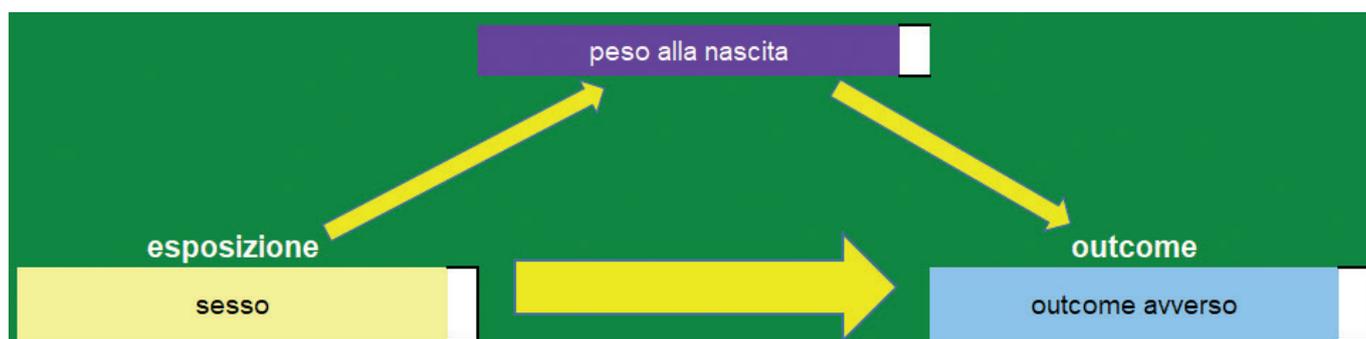


Figura 3.

BOX 1. Confondimento vs mediazione

Il concetto di confondente (confounder) e confondimento (confounding) è cruciale nel ragionamento logico e scientifico. Per prima cosa, va detto che il confondimento esiste solo quando parliamo in termini di relazioni causali, non quando siamo in analisi descrittive o predittive.

Un *confondente* è semplicemente una variabile che “causa” (o meglio, favorisce) sia l'esposizione sia l'esito. Il termine “causa” va inteso in senso probabilistico: aumenta (o diminuisce) la frequenza dell'esito; se potessimo manipolare ipoteticamente la causa, vedremmo un esito diverso.

Nel caso in studio il sesso “causa” il peso alla nascita e non viceversa. Sesso e peso causano l'esito, e non viceversa.

L'esposizione cui siamo interessati è il sesso, che non è oggetto di confondimento: ha una origine genetica, e pertanto una distribuzione random.

Ma allora il peso alla nascita, che è associato sia al sesso che all'outcome, se non è un confondente, che cosa è? In termini epidemiologici è un *mediatore*, o variabile intermedia. Come vediamo nella terza figura, l'effetto causale del sesso si esprime sia con una freccia diretta (**sesso → esito**), sia tramite un percorso **sesso → peso → esito**, che riporta la quota di effetto del sesso sull'esito che si esprime attraverso la modificazione del peso. Questa quota viene chiamata *effetto mediato* o *indiretto*, mentre il primo percorso rappresenta l'*effetto diretto* del sesso.

La stima di queste grandezze è complicata, anche perché i concetti di *effetto diretto* e *indiretto* devono essere meglio precisati per essere stimabili e avere un significato causale. Basti dire che la procedura semplicistica di vedere la stima grezza e la stima aggiustata, e calcolare le differenze tra esse, è in genere scorretta. Rimandiamo eventualmente a trattazioni più approfondite chi volesse cimentarsi.

te le variabili” (come invece si vede fare anche nelle riviste più prestigiose), ma sarebbe più sensato spendere del tempo per modellare graficamente la rete causale, e riconoscere così i veri potenziali confondenti dai semplici mediatori.

La metafora del “mandante” in un crimine, che si fa aiutare in tutto o in parte da complici e sicari ma la cui responsabilità non viene annullata da questo fatto, esprime bene l'approccio che dobbiamo tenere nelle analisi causali. ■

Bibliografia

- Padoan R, Cirilli N, Falchetti D, Cesana BM. Risk factors for adverse outcome in infancy in meconium ileus cystic fibrosis infants: A multicentre Italian study. *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):863-868.

- Williams TC, Bach CC, Matthiesen NB, et al. Directed acyclic graphs: a tool for causal studies in paediatrics. *Pediatr Res*. 2018 Oct;84(4):487-493 [un testo introduttivo sui DAG (Directed Acyclic Graphs) e l'analisi causale e concetti connessi, compreso il confondimento, con esempi pediatrici].
- Richiardi L, Bellocco R, Zugna D. Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation and bias. *Int J Epidemiol*. 2013 Oct;42(5):1511-1519. [Una review sull'analisi di mediazione, che dà una interpretazione moderna della questione, e illustra anche le difficoltà e gli errori di un approccio semplicistico al problema].

robuzze@gmail.com

INDICE PAGINE ELETTRONICHE DI QUADERNI ACP 2024; 31(1)

Newsletter pediatrica ACP

n.1 Funzione esecutiva e reattività emotiva con l'uso di dispositivi elettronici per calmare i bambini. Uno studio di coorte in bambini di 3-5 anni

n.2 Terapia orale breve per le infezioni delle vie urinarie nel bambino: un RCT che non fa chiarezza

n.3 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate (novembre-dicembre 2023)

Documenti

d.1 Alimentazione complementare: la linea guida OMS 2023 per l'età 6-23 mesi

Commento a cura di Angela Cazzuffi e Maurizio Iaia

d.2 Sesto Rapporto SENTIERI – Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento

Commento a cura di Annamaria Moschetti, Annamaria Sapuppo, Elena Uga

Ambiente & salute

a&s.1 Ambiente e salute news (n. 23, novembre-dicembre 2023)

L'articolo del mese

am.1 Il cuore della MIS-C: dobbiamo (pre)occuparci degli esiti?

Commento a cura di Enrico Valletta

Nutrizione

nu.1 Nutrizione news (n. 4, dicembre 2023-gennaio 2024)

Poster congressi

p.1 Poster specializzandi (5ª parte) “Parmapediatría 2023”