

# Dizionario di epidemiologia clinica e dei termini usati nella Evidence-based Medicine

## Analisi multivariata

Analisi statistica che valuta l'effetto di un insieme di variabili indipendenti (o predittive; es.: età materna, parità, farmaco, malattia di base) su una variabile dipendente (o esito, outcome). Il principale vantaggio dell'analisi multivariata consiste nel poter apprezzare, simultaneamente ed indipendentemente, gli effetti di tutte le variabili considerate, depurandoli dalle reciproche interferenze. L'analisi multivariata è una delle tecniche più robuste per il controllo a posteriori dei fattori di confondimento, in grado di fornire una stima aggiustata (corretta, che tiene conto di ...) dell'effetto (misurato di solito come OR o RR) per questi fattori. Il parametro finale fornito è dunque  $ARR = \text{adjusted RR}$  o  $AOR = \text{adjusted OR}$ .

Le tecniche di analisi multivariata sono diverse, la più utilizzata è la regressione logistica multipla adatta per le variabili binarie (come la gran parte degli esiti: malattia presente/assente).

## Associazione

Tutti gli studi epidemiologici vanno alla ricerca di eventuali associazioni causali tra almeno una variabile indipendente (es.: farmaco) ed una variabile dipendente (es.: malformazione). La relazione tra le due variabili viene valutata mettendo a confronto l'influenza della variabile indipendente sulla variabile dipendente attraverso un test statistico, o meglio, attraverso una misura di associazione, ad esempio il rischio relativo (RR). Il modello più comune e semplice è indicato nella tabella 1 (denominata tabella 2x2 o di contingenza). Le relazioni tra variabili non imputabili alla variabilità campionaria casuale vengono definite "associazioni" (es.: rischio relativo con intervallo di confidenza tutto superiore ad 1) e vagliate con i criteri della plausibilità del nesso causa-effetto.

Valutazione dell'eventuale associazione tra X (variabile indipendente) e Y (variabile dipendente):

Variabile indipendente	Variabile dipendente		
	X	non-X	Totale
A	a	b	(a+b)
non - A	c	d	(c+d)
Totale	(a+c)	(b+d)	(a+b+c+d)

Variabile indipendente	Variabile dipendente		
	LPS	non-LPS	Totale
Esposti al Fumo	193	158 807	159 000
Non esposti al Fumo	337	370 663	371 000
Totale	530	529 470	530 000

$$RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)] = 1.34 \text{ (IC95\% 1.12-1.59)}$$

Da: Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2004; 82: 213-8.

## Bias

Qualsiasi fattore che altera artificialmente la validità del risultato di uno studio. Si tratta di errori non casuali, sistematici, che determinano un' "asimmetria" tra i gruppi messi a confronto, intrinseci alle modalità di conduzione degli studi osservazionali, sia caso-controllo che di coorte, che non possono essere eliminati né aumentando le dimensioni dei campioni, e neppure in fase di analisi o di metanalisi.

I bias vengono classicamente classificati in:

1. bias di classificazione dei soggetti, in base alla variabile indipendente (esposizione) o dipendente (esito), detto anche bias di informazione;
2. bias di selezione, dell'intero insieme studiato o del gruppo di controllo;
3. bias di confondimento.

I bias di confondimento sono trattati altrove (vedi fattori confondenti), vuoi per la loro diversa natura, vuoi per la possibilità di essere minimizzati in fase di analisi (es: stratificazione, analisi multivariate)

Gli studi randomizzati, soprattutto quelli in doppio cieco, minimizzano i bias attraverso l'assegnazione casuale dell'esposizione ai soggetti rendendo i gruppi di appartenenza il più possibile simili tra loro, anche per i possibili bias. Gli studi osservazionali sono più soggetti ai bias.

### Classificazione dei bias

#### **Bias di accertamento dell'esposizione**

**Bias di memoria.** Negli studi caso-controllo le madri dei bambini con un difetto congenito possono ricordare meglio, o con più precisione, delle madri dei bambini sani l'uso di farmaci in gravidanza. Ciò produce una errata classificazione della esposizione. Spesso per ridurre questo tipo di bias si usano come controlli madri di bambini con un difetto congenito diverso da quello in studio (controlli patologici). Il bias di memoria può agire anche in senso contrario, ad esempio per certe esposizioni socialmente non accettabili (es.: fumo, alcol, certi farmaci) le madri casi possono riferire meno volentieri, per un certo senso di colpa, l'avvenuta esposizione.

**Bias di intervista.** Negli studi caso-controllo le madri dei bambini con difetti congeniti possono essere intervistate in modo più accurato e insistente che non le madri di bambini sani. Per ridurre questo tipo di bias è opportuno: (a) utilizzare interviste strutturate (b) fare in modo che l'intervistatore non sia a conoscenza (cecità) dell'ipotesi in studio, o meglio ancora, del fatto che la madre intervistata è sia quella di un caso o di un controllo. Il bias di intervista è spesso legato al bias di memoria e viceversa.

### ***Bias di accertamento dell'esito***

**Bias di attenzione.** Negli studi di coorte, per esempio, i neonati esposti al farmaco in studio (es.: anticonvulsivanti), possono essere visitati con maggiore accuratezza di quelli della coorte di controllo. Il bias di accertamento è particolarmente rilevante in tutti gli studi di coorte retrospettivi in cui la presenza dell'esposizione condiziona la maggiore attenzione da parte dei medici a ricercare una certa patologia.

### ***Bias di selezione***

L'aspetto critico di ogni studio osservazionale è che i soggetti con la caratteristica in esame (casi o esposti) siano del tutto simili ai soggetti di controllo. Il disegno ottimale prevede che i casi o gli esposti siano tutti quelli esistenti in una popolazione (o un campione casuale di essi) e i controlli siano un campione casuale della popolazione (di non-casi o non-esposti). Ciò non sempre avviene.

**Bias da non risposta.** Si verifica quando la percentuale di risposte mancanti è significativamente diversa tra casi e controlli o tra esposti e controlli.

**Bias di comodità.** Si verifica quando per comodità si scelgono i controlli non casualmente dalla stessa popolazione dei casi o degli esposti, ma da un gruppo di facile accesso.

**Bias di non contemporaneità.** Si verifica quando ad esempio due coorti di esposti e non esposti vengono assemblate in tempi diversi, senza tener conto che le modalità di accertamento dell'esposizione o dell'esito sono diversi nel tempo.

**Bias di ammissione ospedaliera (di Berkson).** Si verifica quando i casi o gli esposti sono assemblati in ospedale e i loro controlli all'esterno.

**Bias di confusione tra incidenza e prevalenza (di Neyman).** Si verifica quando i casi o gli esiti considerati si riferiscono solo a bambini di una certa età e non tutti i soggetti con un difetto deceduti alla nascita o dopo la nascita, o interrotti prima della nascita.

### ***Bias di analisi***

Esistono infine alcune distorsioni, errori, o furbizie, in fase di analisi o di valutazione generale del problema, che possono essere classificate come bias, tra questi:

**Bias da confronti multipli.** È un problema spesso presente quando si analizza una esposizione e molti esiti, oppure un esito e molte esposizioni oppure ancora molti

esiti e molte esposizioni. In poche parole quando, senza un'ipotesi a priori, si effettua una "fishing expedition" con confronti multipli. Statisticamente, avendo scelto un livello di significatività del 5%, 1 su 20 dei confronti effettuati dovrebbero risultare "statisticamente significativi". Il problema non è facilmente risolvibile, anche perché non si sa mai bene quanti confronti in realtà ha effettuato il ricercatore informalmente e quanti ne presenti formalmente.

**Bias di analisi a posteriori.** Si verifica quando il ricercatore, dopo aver fatto un certo numero di confronti informali, si accorge che uno di essi è "statisticamente significativo", inizia quindi a "torturare" i dati finché non confessano ciò che egli intende dimostrare.

**Bias di analisi per sottogruppi.** Simile al precedente, si verifica quando il ricercatore, senza un'ipotesi a priori, valuta i risultati in numerosi sottogruppi di classi inizialmente non previste e determinate.

**Bias di pubblicazione.** Studi positivi, anche se metodologicamente deboli, hanno maggiore probabilità di essere inviati e accettati per la pubblicazione degli studi negativi, che richiedono sempre maggior rigore.

## **Case report – segnalazione di casi clinici – serie di casi clinici**

È la descrizione di uno o più casi clinici di particolare interesse per la ricerca e/o la pratica clinica. Utili per generare ipotesi di ampliamento delle ipotesi diagnostiche o delle opzioni terapeutiche standard. In sintesi: case report = generazione di un'ipotesi. Ha minimo livello di evidenza, con alcune rilevanti eccezioni quando l'esposizione e/o a malattia è molto rara. Un case report è un neonato (o un numero limitato di essi) con uno o più difetti congeniti e con anamnesi positiva per un farmaco, ritenuto interessante per generare l'ipotesi di un'associazione farmaco-difetto congenito. I case report nel loro insieme presentano di solito un quadro distorto della realtà; infatti i nati sani esposti allo stesso farmaco che, ovviamente, non generano ipotesi di teratogenicità non attraggono l'attenzione e non vengono pubblicati. I case report (o un insieme di essi) quindi non hanno alcun valore di evidenza di nesso causale a meno che non vengano soddisfatte chiaramente le condizioni di casualità. I case report sono spesso sopravvalutati per una serie di motivi, tra cui: unico dato disponibile in rapporto a un farmaco; generano un'ipotesi che altri non possono rivalutare agevolmente a causa della estrema rarità dell'esposizione o del difetto; costituiscono un precedente che, anche a fini medico-legali, diventa poi difficile da dimenticare. I case report tuttavia possono essere considerati come un test di screening di teratogenicità con valore predittivo molto basso, anche se con buona sensibilità (molti teratogeni sono stati scoperti grazie a indagini generate da case report).

## Confronti multipli

Alcuni studi riferiscono nei propri risultati un'associazione "statisticamente significativa" tra due variabili. Es.: l'associazione tra farmaco A - difetto congenito X.

Le principali domanda pertinenti il problema dei confronti multipli che vanno poste sono:

- si tratta dell'unica ipotesi di associazione testata "a priori" come da programmazione dello studio?
- si tratta di una delle tante ipotesi testate "a priori" nello studio sin nella fase di programmazione?
- si tratta di una tra le tante possibili ipotesi effettuata "a posteriori" dopo aver osservato i risultati?

Se si tratta di una delle tante ipotesi "a priori", previste sin dalla fase di programmazione e valutate attraverso confronti multipli, si può applicare uno dei metodi statistici per correggere il livello di  $p$  per rifiutare l'ipotesi zero (es.: correzione di Bonferroni).

Se si tratta di una ipotesi emersa dall'analisi dei dati, "a posteriori" la validità dell'associazione è dubbia, anche dopo eventuale correzione statistica.

In ambedue i casi è opportuno considerare le associazioni derivate da confronti multipli come possibili ipotesi da rivalutare con studi ad hoc.

## Controlli

Controlli o gruppo di controllo sono i soggetti con i quali vengono messi a confronto i risultati ottenuti nei soggetti appartenenti al gruppo in studio. I controlli vengono usati in molti studi epidemiologici: trial clinici randomizzati, studi di coorte, studi caso controllo. La scelta dei controlli appropriati è l'elemento più critico per la validità dello studio. Negli studi sperimentali i controlli vengono scelti attraverso una lista di randomizzazione, ovvero viene affidata al caso. Negli studi osservazionali (studi di coorte, trasversali, caso-controllo) la scelta viene effettuata dal ricercatore il quale tenta di ottenere un gruppo di controllo il più possibile simile a quello in studio. Le possibilità di insuccesso sono molto ampie. Ad esempio nella valutazione di un farmaco assunto durante la gravidanza i controlli negli studi di coorte, per definizione, sono soggetti non esposti al farmaco in studio, che avevano a priori la stessa probabilità dei soggetti esposti di avere un difetto congenito. In realtà ciò non si realizza mai: la patologia che ha spinto il medico a prescrivere il farmaco già di per sé può aver alterato la probabilità del soggetto di avere una malformazione congenita.

## Controlli patologici

Negli studi caso controllo per minimizzare il bias di memoria e di intervista si utilizzano talvolta controlli patologici. Il vantaggio ottenuto (in generale molto grande)

va soppesato con lo svantaggio (in generale molto piccolo) di stimare un'associazione (OR) più debole di quella reale se il fattore di rischio è associato anche ad uno o più patologie presentate dai controlli. Tale disegno si giustifica nei casi in cui l'ipotesi di specificità tra fattore di rischio e l'esito è ragionevole.

## Fattore confondente

Una variabile indipendente che influenza (causa o previene) la variabile dipendente (l'esito, l'evento in studio), che non è una variabile intermedia nella catena causale, e che è associata ad un'altra variabile indipendente (il fattore di rischio).

In altre parole è la variabile associata sia al farmaco sia all'insorgenza del difetto congenito in studio. Un fattore confondente determina una falsa associazione tra le due variabili.

Ad esempio, l'associazione tra antidiabetici orali e malformazioni è dovuta al fattore confondente malattia diabetica che è associata sia all'uso di antidiabetici che, di per sé stessa, a un maggior rischio di malformazioni.

I principali fattori confondenti, ben documentati, ma spesso non valutati sono:

- altri farmaci assunti (questo fattore confondente spiega alcune associazioni sorprendenti, ad esempio con vitamine, assunte da madri ad esempio che assumono farmaci antiepilettici);
- diabete;
- subfertilità;
- obesità, o indice di massa corporea elevato;
- febbre  $>38$  °C;
- alcol;
- fumo;
- assunzione o meno di vitamine in particolare acido folico;
- assunzione di altri farmaci;
- minaccia di aborto;
- stress emotivo;
- età e parità materna;
- livello socio-economico;
- gemellarità.

Uno studio perfetto dovrebbe tener conto di tutti questi fattori confondenti nell'analisi multivariata.

Fattori confondenti non ancora identificati possono spiegare alcune associazioni tra farmaci e difetti congeniti. Lo studio più approfondito di un farmaco anche biologicamente incompatibile con l'associazione trovata (es.: assenza di passaggio placentare) e inaspettatamente associato ad un difetto è giustificato per tentare di individuare il fattore confondente possibile e non ancora noto.

## Fishing expedition (andare a pesca senza ipotesi a priori)

Per “fishing expedition” si intende un tipo di analisi dei dati che utilizzando disegni di studio di coorte o caso-controllo non ha lo scopo di testare una precisa ipotesi a priori ma valuta una serie di fattori di rischio e/o di esiti sfavorevole della gravidanza. Ad esempio in un registro di malformazioni congenite vengono registrate (sempre come esempio) 80 diverse categorie di malformazioni (la classificazione è una scelta abbastanza arbitraria, seppure ragionevole ed esplicitata, che dipende da varie considerazioni contingenti). Ognuna di queste malformazioni viene analizzata per l’associazione (sempre come esempio) a 100 diversi fattori di rischio. Vengono dunque testate 800 (80 x 100) ipotesi di possibile associazione fattore di rischio – malformazione. È intuitivo comprendere che se accettiamo un livello di probabilità del 5% o inferiore per definire un’associazione “statisticamente significativa” solo per effetto del caso troveremo che 40 associazioni (0.05 x 800) soddisfano questo criterio. 20 dovrebbero risultare associazioni positive e 20 associazioni negative. In una situazione reale in cui tutti i bias e tutti i fattori confondenti siano stati azzerati le cose “devono” andare in questo modo. La fishing expedition “la pesca” ha identificato dunque un certo numero di associazioni statisticamente significative, ma alcune di queste sono ancora spiegabile come effetto della variabilità casuale. Se scegliamo un livello di significatività dell’1% potremmo restringere le maglie della rete e considerare solo 8 associazioni statisticamente significative (4 positive e 4 negative). Non avremo comunque risolto il problema, poiché alcune di esse potranno sempre essere dovute alla variabilità casuale. In conclusione in questi studi ciò che emerge non è una chiara evidenza... ma un suggerimento che dovrà trovare conferma altrove.

## Identificazione di un fattore di rischio

L’identificazione di un fattore di rischio è un processo complesso che poggia su due pilastri:

- la generazione dell’ipotesi;
- la conferma dell’ipotesi.

La conferma dell’ipotesi è basata essenzialmente sulla plausibilità del nesso causa-effetto che implica spesso anche la definizione della dimensione di effetto.

Qualsiasi fattore di rischio “identificato” avrà quindi due caratteristiche essenziali: potrà essere qualificato (si può definire chiaramente quali effetti produce) e quantificato (si può indicare con quale probabilità determina l’effetto). Esistono, come sempre delle eccezioni, in cui è possibile qualificare chiaramente l’effetto ma non è possibile indicare la probabilità con cui viene prodotto (vedi ad esempio mi-noxidil e ipertricosi).

## Intervallo di confidenza

L'intervallo che quantifica l'imprecisione o l'incertezza della stima puntuale di un certo parametro (es., RR, OR, IAB) osservata in un campione, come rappresentazione dei valori di quel parametro nella popolazione da cui deriva il campione (Garner e Altman, 1990). Indica con una specifica probabilità (es., 90%, 95%, 99%) il range entro cui si colloca il valore vero del parametro nella popolazione da cui è stato campionato il gruppo di soggetti studiati. In altre parole si può anche dire che se vengono estratti 100 campioni da una certa popolazione, il valore del parametro studiato in 95 di essi si colloca entro l'IC al 95%, stimato da uno solo di essi.

L'ampiezza dell'IC dipende dalla potenza di uno studio ovvero dalla numerosità degli eventi in esame e dalla numerosità del campione studiato, e sarà tanto più stretta tanto più lo studio è potente, e quindi in grado di fornire una stima precisa.

Se l'intervallo di confidenza comprende 1 (es.: RR=2,0 con IC 0,5 e 3,6) vuol dire che molto probabilmente la differenza tra i gruppi confrontati è imputabile alla variabilità casuale dei campioni studiati.

Se il limite inferiore dell'IC è maggiore di 1 (es.: RR=2,0 con IC 1,6 e 2,4), vuol dire che la differenza tra i gruppi confrontati è poco probabilmente imputabile alla variabilità casuale dei campioni studiati.

Se il limite superiore dell'IC è minore di 1 (es.: RR=0,6 con IC 0,3 e 0,9), vuol dire che la differenza tra i gruppi confrontati è poco probabilmente imputabile alla variabilità casuale dei campioni studiati.

L'IC contiene un'informazione simile a quella della "p" di un test di significatività statistica.

L'uso degli IC è preferibile a quello della "p" perché fornisce sempre la stima dell'imprecisione della stima puntuale ottenuta anche quando il risultato è "statisticamente significativo".

## Limiti di confidenza

I limiti superiori e inferiori dell'intero intervallo di confidenza.

## Livelli di validità – classici

Livelli di validità dei vari studi per giudicare ricerche cliniche che affrontano problemi di trattamento/prevenzione o di eziologia/effetti collaterali (adattato da Phillips B et al 1998 reperibile su [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)).

Livello	Disegno di studio valido	
1	a	Revisione sistematica di trial clinici randomizzati con minima eterogeneità tra i vari studi
	b	Trial clinici randomizzati individuali con buona precisione (intervallo di confidenza) della stima puntuale

	c	Studi tutti prima nessuno dopo <sup>§</sup>
2	a	Revisione sistematica di studi di coorte con minima eterogeneità tra i vari studi ( )
	b	Studi di coorte individuali e trial clinici randomizzati di bassa qualità (es.: persi al follow up > 20%)
3	c	Studi di correlazione ecologica pre – post con ipotesi a priori
	a	Revisione sistematica di studi caso-controllo con minima eterogeneità tra i vari studi
	b	Studi casi controllo individuali
4		Serie di casi e studi caso-controllo o studi di coorte di bassa qualità
5	a	Opinione di esperti con condivisione esplicitata ed argomentata
	b	Opinione di esperti basate su considerazioni fisiopatologiche o sulla propria esperienza

<sup>§</sup> Studi che ad esempio mostrano un invariabile esito sfavorevole in tutti i pazienti prima dell'introduzione di un certo trattamento, in seguito alla sua utilizzazione nessuno va più incontro all'esito sfavorevole.

## Livelli di validità – usati in questo manuale

Livelli di validità degli studi sulla base della tipologia. 1 = minimo, 8 = massimo

Livello	Tipologia di studio	Razionale del livello assegnato
1	Segnalazione di casi (case report)	Generano soltanto un'ipotesi, non hanno validità di "prova"
2	Studi di coorte senza controlli	La mancanza di un gruppo di controllo impedisce di comprendere il reale significato dell'osservazione e dell'incidenza dell'esito in esame
3	Studi caso controllo, aspecifici, su tutti i difetti congeniti strutturali*	Oltre ai bias inerenti allo studio caso controllo, la mancata specificità impedisce la precisione che rappresenta il maggior vantaggio degli studi caso controllo
4	Studi di coorte con controlli esterni	Nonostante il l'accertamento dell'esposizione sia accettabile, l'utilizzazione di controlli esterni impedisce una corretta stima del rischio relativo. Viene fornito il rapporto osservato atteso (O/A) che va interpretato con cautela
5	Studi di coorte con controlli interni, con raccolta retrospettiva dell'informazione	La presenza di controlli interni fornisce una valida stima del rischio relativo, ma la raccolta retrospettiva delle informazioni introduce un margine di errore

6	Studi di coorte con controlli interni, con raccolta prospettica dell'informazione	Disegno di studio più corretto dal punto di vista della validità ma di solito di scarsa potenza nell'identificare associazioni con gli esiti rari come i difetti congeniti. La valutazione dell'esito "malformazioni in generale" può essere poco valida perché può nascondere specifiche associazioni
7	Studi caso-controllo specifici*	Disegno di studio ottimale per valutare associazioni tra fattori di rischio e specifiche malformazioni. Un vantaggio che minimizza lo svantaggio inerente al disegno retrospettivo.
8	Studi caso-controllo, specifici o no, annidati in uno studio di coorte	Disegno ottimale per eliminare il bias di accertamento (memoria ed intervista) dell'esposizione. Consente di coniugare i vantaggi dello studio caso-controllo (massima specificità e potenza di analisi dei difetti) con quelli dello studio di coorte (accertamento esposizione non influenzato dalla presenza del difetto).
9	Revisione sistematica con o senza meta-analisi	Livello più elevato di validità. Vedi revisioni sistematiche

\* Sottolivello 1 = (a) studi caso-controllo su base clinica; (b): studi di popolazione

Sottolivello 2 = (a) con controlli normali (b) con controlli patologici

Livello 9: le revisioni sistematiche vengono presentate in questo manuale all'inizio della trattazione di ogni singola scheda e gli studi utilizzati non vengono esaminati nella trattazione successiva.

## Meta-analisi

Metodologia di analisi statistica per cumulare i risultati di più ricerche cliniche allo scopo di fornire una stima della dimensione dei rischi e/o dei benefici meno imprecisa di quella fornita da ogni singolo studio. Fornisce una misura "cumulativa" e "ponderata" che tiene conto del risultato e della dimensione dei singoli studi. I risultati sono tanto più validi tanto più l'eterogeneità tra i vari studi è bassa ( $p$  test eterogeneità  $>0.10$ ). Qualora l'eterogeneità sia elevata ( $p < 0.05$ ) è opportuno comprendere la causa ed eventualmente effettuare valutazioni per sottogruppi di studi che presentano risultati omogenei.

Di solito è l'ultimo possibile passo di una revisione sistematica, ma ne condiziona l'impostazione. Infatti se l'obiettivo della revisione sistematica è effettuare una meta-analisi per definire con maggiore precisione la dimensione del rischio nella revisione sistematica che prelude alla meta-analisi vengono esclusi quegli studi validi ma inadatti a fornire buone stime di rischio, ad esempio gli studi caso-controllo con controlli patologici che minimizzano il bias di memoria e di intervista ma non forniscono stime valide di dimensione del rischio.

## Misura di associazione

Esprime la forza di un'associazione, tanto più è elevata tanto più l'associazione è forte, e quantifica la rilevanza della variabile indipendente (es.: fattore di rischio) nei confronti della variabile dipendente.

Box sinottico delle più comuni misure di associazione

Tipo di studio	Possibile misura di associazione calcolabile
Studi di coorte con controlli interni	RR, OR, RA, NNT (NNH, NNP), RRR, FE
Studi caso-controllo	OR, FE
Studi trasversali (cross sectional)	OR, FE
Studi di correlazione ecologica	Rapporto tra tassi, R di correlazione
Studi sperimentali randomizzati	RA, OR, RA, NNT (NNH, NNP), RRR

## Modello logistico

Modello di relazione multivariato tra un certo numero di variabili indipendenti, per esempio esposizione, tipo di malattia, età materna ed esito (variabile dipendente) es.: malformazione, in cui si ipotizza che la probabilità della malformazione aumenti (o diminuisca) in funzione dell'esposizione, tenendo conto di altre variabili che influenzano la probabilità di malformazione. Usato quando la variabile dipendente è o può essere espressa in forma dicotomica (es., presente/assente).

## NNT (Number needed to treat)

Numero di pazienti necessario da trattare per ottenere un evento desiderato (successo terapeutico), ovvero numero di soggetti da sottoporre al trattamento perché si verifichi un evento favorevole in più in confronto a quanto avverrebbe con il trattamento di controllo.

## NNH (Number needed to harm)

Numero di pazienti che è stato necessario trattare per osservare un evento indesiderato, ovvero numero di soggetti sottoposti al trattamento perché si verifichi un evento sfavorevole in più in confronto a quanto sarebbe avvenuto con il trattamento di controllo.

## NNP (Number needed to prevent)

Numero di pazienti necessario da trattare per evitare un evento sfavorevole (successo preventivo), ovvero numero di soggetti da sottoporre al trattamento preventivo perché si verifichi un evento sfavorevole in meno in confronto a quanto sarebbe avvenuto con il trattamento di controllo.

## Odds

Modalità alternativa per esprimere una probabilità. L'odds (termine intraducibile in italiano, indicato a volte come pronostico) indica la probabilità che si verifichi un evento in rapporto a quella che non si verifichi.

Probabilità e odds a confronto

Esempio	Probabilità	Odds
Dadi, uscita del 5	$1/6 = 16.67\%$	$1 \text{ vs } 5 = 1/5 = 20\%$
Mazzo di carte da briscola, asso di cuori	$1/40 = 2.5\%$	$1 \text{ vs } 39 = 1/39 = 2.56\%$
Lotto, uscita del 7	$1/90 = 1.11\%$	$1 \text{ vs } 89 = 1.12\%$
Rischio di LPS su mille nati	$1/1000 = 0.001$	$1 \text{ vs } 999 = 1/999 = 0.001$

*Si può notare che nella divisione per il calcolo dell'odds non si utilizza a denominatore il numero totale di soggetti in cui si poteva verificare l'evento in studio, ma soltanto quello dei soggetti in cui "non" si è verificato l'evento. Odds e probabilità diventano tanto più simili quanto più l'evento considerato è raro.*

*In generale si ricordi che l'odds è = Probabilità/(1 - Probabilità). La probabilità espressa in termine di odds è uguale a odds/(odds + 1)*

## Odds ratio – OR

La odds ratio è il rapporto tra due odds. È un numero assoluto che esprime la forza dell'associazione con un significato del tutto simile al rischio relativo.

La OR è utilizzata sia negli studi caso-controllo, perché non si può calcolare il rischio relativo, che negli studi di coorte (più comunemente se vengono usate tecniche di analisi statistica multivariate). La odds ratio può essere "grezza" se tiene conto della relazione tra due variabili soltanto (tabella 2 x 2), aggiustata se tiene conto di più variabili indipendenti (AOR).

Variabile indipendente	Variabile dipendente			
	X	non-X	Totale	Incidenza
A	a	b	(a+b)	$a/(a+b)$
non – A	c	d	(c+d)	$c/(c+d)$
Totale	(a+c)	(b+d)	(a+b+c+d)	$(a+c)/(a+b+c+d)$

Variabile indipendente	Variabile dipendente			
	LPS	non-LPS	Totale	Incidenza per 1000
Esposti al Fumo	193	158 807	159 000	1.21
Non esposti al Fumo	337	370 663	371 000	0.91
Totale	530	529 470	530 000	1.00

$RR = [(a/(a+b))/(c/(c+d))] = 1.21 \text{ per mille} / 0.91 \text{ per mille} = 1.34 \text{ (IC95\% 1.12-1.59)}$   
 $OR = (a/c) / (b/d) = (a/b)/(c/d) = (a*d)/(c*b) = 1.34 \text{ (IC95\% 1.12-1.60). } p=0.00126:$   
 -  $OR = 1$  indica che l'incidenza del difetto nei due gruppi è identica;  
 -  $OR > 1$  indica che il difetto è più frequente tra gli esposti al fattore di rischio;  
 -  $OR < 1$  indica che il difetto è meno frequente tra gli esposti al fattore di rischio;  
 - intervallo di confidenza che comprende 1 compatibile con la variabilità casuale dei campioni ovvero con un risultato statisticamente non significativo ( $p>0.05$ ).

Si può notare che:

- l'OR di essere esposto tra soggetti con il difetto e quelli senza, è uguale alla OR di avere un difetto congenito tra esposti e non esposti;
- il valore della OR è del tutto simile al valore del RR. Ciò implica che se i casi e i controlli sono un campione rappresentativo di tutti i casi nella popolazione, anche se in proporzioni diverse, la stima di  $OR = RR$  può essere utilizzata per il calcolo della frazione eziologica. L'OR come mostrata nella tabella che segue è infatti identica, cambia solo l'intervallo di confidenza a causa della ridotta dimensione del campione, fino a fornire un risultato compatibile con la variabilità statistica campionaria.

	LPS 1 su 3	non-LPS 1 su 3000
Esposti al Fumo	64	53
Non esposti al Fumo	112	124
Totale	176	177

$OR=(64/112)/(52/123) = 1.34 \text{ (IC 95\% 0.84-2.14)}$

### Odds ratio pesata (adjusted) – AOR

Odds ratio che deriva da un'analisi multivariata in cui sono stati considerati due o più fattori confondenti.

### Odds ratio cumulativa

Odds ratio che deriva da una meta-analisi di due o più studi.

### P

La "p" è la probabilità associata al valore fornito di un test statistico. Esprime la probabilità di commettere l'errore alfa se si rifiuta l'ipotesi zero, affermare che esiste la differenza quando in realtà nella popolazione da cui è stato estratto il campione studiato non esiste tale differenza.

Per esempio, nel confronto tra due campioni la "p" di 0.03 sta a significare che la

probabilità di trovare la differenza osservata (o ancora più estrema) è imputabile all'effetto del caso (derivante dalla variabilità campionaria e denominato errore alfa) con una probabilità del 3%, nell'ipotesi che non esista alcuna differenza tra i due campioni (ipotesi zero).

## Potenza di uno studio

È la misura della capacità di dimostrare l'esistenza di una differenza tra i gruppi studiati, se effettivamente esiste nella popolazione di riferimento da cui provengono i campioni studiati. Matematicamente si calcola  $(1-\beta)$ . È utilizzata per calcolare la dimensione campionaria in grado di identificare un rischio di almeno una certa dimensione, stabilita a priori.

## Revisione sistematica

Revisione di tutti gli studi svolti su un particolare argomento condotta in modo sistematico, ovvero:

1. inclusivo di tutti gli studi reperibili, pubblicati e non (chiedendo ad esempio ad esperti, ditte farmaceutiche, ecc.);
2. valutati in modo critico secondo criteri espliciti e replicabili.

La revisione sistematica può fornire delle conclusioni qualitative con possibilità di fornire o non fornire la risposta al quesito posto inizialmente sottoposto a revisione sistematica e talvolta a conclusioni quantitative ovvero una meta-analisi (vedi) dei risultati dei singoli studi.

## Rischio

È la probabilità che si verifichi un evento non desiderato. In pratica è sinonimo di incidenza di una malattia, l'altra faccia della medaglia.

## Rischio assoluto

Sinonimo di "Rischio", incidenza dell'esito nella coorte in esame.

## Rischio relativo – RR

Rapporto tra rischio di malattia/morte o altro evento indesiderato tra gli esposti ad una qualunque variabile (es.: trattamento, fattore di rischio) e rischio dello stesso evento tra i non esposti allo stessa variabile. Sinonimi: Relative Risk, Risk Ratio.

Serve a indicare quante volte è più frequente un evento indesiderato (es.: difetto congenito) tra gli esposti ad una variabile (es.: un farmaco assunto nel 1° trimestre

di gravidanza) rispetto ai non esposti. Si calcola nell'esempio proposto come rapporto tra l'incidenza delle LPS nella coorte dei soggetti esposti al fumo e l'incidenza di quel difetto nella coorte di controllo di soggetti non esposti al fumo.

Variabile indipendente	Variabile dipendente			
	X	non-X	Totale	Incidenza
A	a	b	(a+b)	$a/(a+b)$
non-A	c	d	(c+d)	$c/(c+d)$
Totale	(a+c)	(b+d)	(a+b+c+d)	$(a+c)/(a+b+c+d)$

Variabile indipendente	Variabile dipendente			
	LPS	non-LPS	Totale	Incidenza per 1000
Esposti al Fumo	193	158807	159000	1.21
Non esposti al Fumo	337	370663	371000	0.91
Totale	530	529470	530000	1.00

$RR = \text{Incidenza tra esposti} / \text{Incidenza tra non esposti} =$

$[(a/(a+b))/(c/(c+d))] = 1.21 \text{ per mille} / 0.91 \text{ per mille} = 1.34 \text{ (IC 95\% 1.12-1.59)}$

-  $RR = 1$  indica che l'incidenza del difetto nei due gruppi è identica.

-  $RR > 1$  indica che il difetto è più frequente tra gli esposti al fattore di rischio

-  $RR < 1$  indica che il difetto è meno frequente tra gli esposti al fattore di rischio

- Intervallo di confidenza che comprende 1 compatibile con la variabilità casuale dei campioni ovvero con un risultato statisticamente non significativo ( $p > 0.05$ )

Nell'esempio proposto 1.34 significa che la LPS è più 1.34 volte più frequente tra i soggetti esposti al fumo durante la gravidanza rispetto ai soggetti non esposti. Si può anche dire che la LPS negli esposti presenta un incremento di rischio del 34%. RR, come altre misure di associazione, va sempre espresso insieme all'intervallo di confidenza che ne indica la variabilità casuale.

È una misura della forza dell'associazione farmaco-difetto e può essere considerato un indice di teratogenità: tanto più RR è elevato, tanto più il farmaco può considerarsi teratogeno.

Il rischio relativo è un moltiplicatore, un numero assoluto non una proporzione (incidenza o prevalenza percentuale), per cui il rischio finale che si ottiene nei soggetti esposti dipende dall'incidenza di base riscontrata nei soggetti non esposti.

Il rischio relativo non si può calcolare negli studi caso-controllo poiché manca il vero denominatore, il totale dei soggetti in cui si è verificato l'evento.

## Rischio relativo pesato (adjusted) (ARR)

Rischio relativo che deriva da un'analisi multivariata in cui sono stati considerati due o più fattori confondenti

## Rischio relativo cumulativo

Rischio relativo che deriva da una meta-analisi di due o più studi.

## Segnalazione di casi

Vedi case report.

## Significatività statistica

È un concetto dicotomico (vero/falso; bianco o nero) espresso da un test statistico di ipotesi che indica con quale probabilità è stato commesso l'errore di tipo alfa. Viene misurata con la *p*. Generalmente le probabilità di commettere l'errore alfa inferiori al 5% ( $p < 0,05$ ) vengono considerate "statisticamente significative". Tuttavia  $p < 0,05$  non significa né che esista un nesso di causa-effetto, né che il risultato sia importante dal punto di vista eziopatogenetico o clinico.

## Significatività clinica

È un concetto completamente diverso dalla significatività statistica, definita per questo motivo anche "rilevanza clinica". È determinata dall'importanza che viene attribuita dal medico e dal paziente all'effetto di una variabile indipendente sulla variabile dipendente. Ad esempio un farmaco assunto nell'ultima parte della gravidanza può determinare un abbassamento della glicemia nel neonato in modo statisticamente significativo. Ma ... quale è la rilevanza clinica di questo abbassamento. Se si tratta di 1-2 mg/ml è ben diverso da 10-20 mg/ml.

La significatività statistica può essere "gonfiata" dalla dimensione del campione, quella clinica dipende solo e soltanto dal giudizio clinico (medico/paziente).

*Utilità dei risultati di uno studio combinando la significatività statistica e quella clinica*

Dal punto di vista "statistico"	Dal punto di vista "clinico"	
	rilevante	irrilevante
Significativo $p < 0.05$	Risultati utili nella pratica clinica	Risultati interessanti dal punto di vista biologico e concettuale, ma di scarsa o nessuna utilità nella pratica clinica
Non significativo $p > 0.05$	Risultati potenzialmente utili, che meritano conferma attraverso ulteriori studi e/o meta-analisi degli studi disponibili, che aumentano la dimensione del campione. Utile la comprensione della "potenza dello studio"	Risultati di minima, o nulla, utilità

## Studio caso controllo

Studio osservazionale su persone che hanno l' "esito" in esame (es.: malformazione) e su un adeguato gruppo di controllo (es.: senza la malformazione). La relazione con la "variabile indipendente" – "esposizione" (es.: fattore di rischio) viene valutata confrontando la frequenza di esposizione nei due gruppi. Di solito si tratta di uno studio retrospettivo [fanno eccezione quegli studi caso-controllo effettuati nell'ambito di studi di coorte (nested – annidati)].

Lo studio caso controllo dunque indaga, quando è già presente la malattia, sulle variabili che possono averne influenzato l'insorgenza.

Gli studi caso controllo possono essere:

- di popolazione se i casi in esame sono tutti quelli che si sono verificati in una popolazione definita (comunemente tutti quelli presenti in un registro).
- su base clinica se i casi vengono raccolti da una o più specifiche cliniche

Gli studi su base clinica possono identificare associazioni spurie per effetto del bias di riferimento.

I punti critici dello studio caso controllo sono:

- La scelta del gruppo di controllo che per definizione:
  - non devono avere l'esito in esame (essere non-casi), non necessariamente sani; possono essere infatti utilizzati come controlli soggetti che hanno una patologia diversa da quella in esame (es.: nello studio di una malformazione i controlli possono essere nati con malformazione diversa);
  - dovrebbero aver avuto la stessa probabilità di andare incontro all'esito in esame;
  - dovrebbero aver avuto la stessa probabilità dei casi di essere stati esposti al fattore di rischio.
- La metodologia di rilevamento dell'esposizione: dovrebbe essere identica nei due gruppi.

*Vantaggi:*

- più efficiente per studiare malattie rare come tutti i difetti congeniti;
- può valutare più di una esposizione (es.: farmaco) contemporaneamente;
- richiede impegno e costi inferiori;
- è più rapido nel fornire i risultati.

*Svantaggi:*

- la selezione di idonei controlli non è facile;
- le informazioni raccolte sui farmaci possono essere seriamente distorte (bias di memoria e intervista);
- non permette misure biologiche di esposizione.

Negli studi caso controllo non è possibile calcolare il rischio relativo poiché utilizzando i casi non se ne può stabilire la loro incidenza. Come validissima alternativa si può calcolare la odds ratio. Se i casi sono di popolazione (tutti o loro campione) può essere calcolato il rischio attribuibile all'esposizione.

## Studio caso-controllo “a rotazione”

Si tratta di un disegno di studio molto interessante utilizzato spesso in teratologia clinica. Per minimizzare il bias di intervista e di memoria e essere sicuri di aver utilizzato la stessa metodologia di rilevamento dell'esposizione si utilizzano come controlli i nati con altre malformazioni (vedi controlli patologici). Ad esempio i casi sono i nati con spina bifida, i controlli i nati con altre malformazioni (tutte le altre o solo alcune, più adatte a fungere da gruppo di controllo). La rotazione consiste nell'utilizzare un gruppo di soggetti con varie malformazioni e utilizzare a rotazione una di esse per la definizione di caso, tutte le altre per la definizione dei controlli. Ogni soggetto dunque appartiene dapprima al gruppo dei casi e poi al gruppo dei controlli.

## Studio caso-controllo annidato nella coorte

Si tratta di un disegno di studio particolare molto efficiente per eliminare il bias di memoria e di intervista, risparmiando nella logistica dello studio. La base di partenza dello studio è uno studio di coorte con le sue caratteristiche di accertamento prospettico e non influenzato dall'esito dell'esposizione. Quindi vengono identificati casi e controlli e si disegna il classico studio caso-controllo concentrando l'attenzione solo di essi e utilizzando informazioni sull'esposizione raccolte in modo prospettico.

## Studio di coorte

Studio osservazionale effettuato su persone che presentano la “variabile indipendente” – “esposizione” (es.: fattore di rischio) (coorte degli esposti) e su un adeguato gruppo di controllo senza la variabile indipendente in esame (coorte dei non esposti). La relazione con la “variabile dipendente” – “esito” in esame (es.: malattia) viene valutata confrontando la frequenza dell'esito nei due gruppi.

Lo studio di coorte può essere prospettico o retrospettivo, dipende dalla relazione temporale tra esposizione ed esito, se ambedue si sono già verificati lo studio è retrospettivo se ancora l'esito non si è verificato e la sua identificazione fa parte del disegno di studio si tratta di uno studio prospettico. In ambedue i casi comunque l'accertamento dell'esposizione è avvenuta prima dell'accertamento dell'esito.

### *Vantaggi:*

- informazioni sulle esposizioni (es.: farmaci: tipo, dosaggio, periodo d'uso) più sicure;
- permette misure biologiche di esposizione;
- può valutare più di un difetto congenito o effetto indesiderato eventualmente associato a un farmaco;
- più efficiente per studiare farmaci che vengono usati molto raramente.

### *Svantaggi:*

- inefficiente o poco efficiente per studiare malattie rare come i difetti congeniti;

- le eventuali gestanti perse al follow-up rappresentano un serio problema;
- di solito maggiore attenzione ad accertare patologie nella coorte degli esposti (bias di accertamento);
- di solito possono studiare solo un tipo o un gruppo di esposizione per volta.

Gli studi di coorte consentono di stabilire l'incidenza dell'esito in studio e, se utilizzano anche una coorte di controllo, di calcolare il rischio relativo (RR) associato al fattore di rischio. La stima del rischio relativo è influenzata dal tipo di coorte utilizzata come controllo e si tratta quindi di un elemento molto critico. La scelta più corretta è rappresentata da una coorte di controllo "interna", del tutto simile alla coorte degli esposti al fattore di rischio in esame per caratteristiche dei soggetti e per modalità di accertamento dell'esito. Talvolta è impossibile avere una coorte di controllo interna e si opta per una coorte di controllo esterna. In questo caso la misura di associazione più correttamente è il rapporto osservato/atteso piuttosto che il più canonico rischio relativo.

*Possibili studi di coorte e livello arbitrario di validità (1 = minimo, 6 = massimo)*

	<b>Accertamento del fattore di rischio e dell'esito</b>	
	<b>Prospettivo</b>	<b>Retrospettivo</b>
Con controlli interni	6	5
Con controlli esterni	4	3
Senza controlli	2	1

## Studio di correlazione ecologica

Studio nel quale l'incidenza di un difetto (nel tempo e/o nello spazio) viene correlata a un indicatore di assunzione del farmaco.

Esempio. Aumento di incidenza di focomelia e aumento del consumo di talidomide; incidenza costante di ipo-agenesie degli arti e variazioni del consumo di De-bendox.

*Vantaggi:*

- fornisce risposte rapide se i dati sono disponibili;
- permette di generare o confortare ipotesi.

*Svantaggi:*

- non prende in esame i singoli soggetti, ma interi gruppi di popolazione;
- fattori confondenti non controllabili;
- mette in evidenza solo esposizioni con elevata forza di associazione; quelle poco forti vengono talmente diluite nella popolazione da non apparire evidenti.

## Studi epidemiologici

*Box sinottico degli studi epidemiologici*

	<b>Con informazioni disponibili per ogni singola persona</b>	<b>Con informazione disponibile per gruppi di persone</b>
Studi sperimentali o studi di intervento	Trial clinici randomizzati Trial clinici semi-randomizzati Trial clinici non randomizzati (di coorte)	Trial randomizzati su cluster Studi pre-post
Osservazionali	Case report Serie di casi Trasversali (cross-sectional) Coorte con o senza controlli interni Caso controllo	Sorveglianza o monitoraggio Studi di correlazione ecologica
Compilativi	Revisioni sistematiche, con o senza meta-analisi (raramente)	Revisioni sistematiche, con o senza meta-analisi

## Test statistico

Tutti gli studi vengono effettuati su campioni di popolazione. Ammesso che il campione sia estratto in modo del tutto casuale dalla popolazione e quindi la rappresenti, studiare un campione rappresenta un gran risparmio di energie. Utilizzare un campione nella ricerca di eventuali associazioni causali tra almeno una variabile indipendente (es.: farmaco) ed una variabile dipendente (es.: malformazione) comporta quindi un'inferenza sulla popolazione. Nel campione la relazione tra le due variabili viene valutata attraverso test statistici. La statistica serve appunto ad inferire dai campioni sulle popolazioni. Alla base di tutti i test statistici vi è un'ipotesi da accettare o rifiutare, denominata l'ipotesi zero o ipotesi nulla. L'ipotesi zero, è quella più conservativa possibile: che non esista alcuna relazione tra le due variabili ovvero che non esista alcuna differenza tra i due campioni studiati. Per decidere se l'ipotesi zero debba essere accettata o respinta si può utilizzare un test di significatività statistica (alternativamente si utilizza l'intervallo di confidenza della differenza assoluta o relativa). L'accettazione dell'ipotesi alternativa, ovvero che esista una relazione tra le due variabili e quindi una differenza tra i due campioni, comporta un certo rischio di errore detto errore di 1° tipo o errore alfa. L'errore alfa è misurato dalla "p" associata al valore fornito dal test statistico. L'errore alfa è sempre presente con probabilità diverse, ma sempre presente anche a  $p < 0.001$ . Per convenzione però una  $p < 0.05$  (5% di probabilità di commettere l'errore alfa) indica un risultato

statisticamente significativo, probabilmente vero nella popolazione da cui è stato estratto il campione.

L'uso dei campioni e l'esecuzione di test statistici comporta anche un altro tipo di errore: l'errore di 2° tipo o errore beta. Tale errore consiste nell'accettare l'ipotesi zero (nessuna differenza tra i due campioni) quando in realtà nella popolazione di riferimento tale differenza esiste. L'errore beta viene commesso in genere quando il campione in studio è troppo piccolo per poter identificare un'eventuale associazione di dimensioni modeste-piccole. Indica quindi un risultato falsamente negativo. Il suo complemento a 1 è la potenza (1-beta) che rappresenta la sensibilità del test ad identificare differenze tra campioni. La relazione tra errore alfa, beta e potenza è indicato nella tabella che viene presentata in forma tale da sottolineare l'analogia con la sensibilità e specificità dei test diagnostici.

*Tabella per un test diagnostico*

	Gold standard diagnostico	
	Positivo	Negativo
<b>Test positivo</b>	a = veri positivi	b = falsi positivi
<b>Test negativo</b>	c = falsi negativi	d = veri negativi

*Sensibilità =  $a/(a+c)$ ; specificità =  $d/(b+d)$*

*Tabella di relazione tra errore alfa, beta e potenza*

	Situazione reale nella popolazione	
	Non esiste una differenza	Esiste una differenza
<b>Test statistico positivo</b> L'ipotesi nulla è rifiutata e suggerisce una differenza tra i due campioni	Probabilmente vero, indicato dalla p della potenza (1-beta) (Nota 1)	Probabilmente falso, indicato dalla p di alfa (Nota 2)
<b>Test statistico negativo</b> L'ipotesi nulla è accettata e non indica l'esistenza di una differenza tra i due campioni	Probabilmente falso, indicato dalla p di beta (Nota 1)	Probabilmente vero, indicato dalla p di 1-alfa (Nota 2)

*Nota 1. La p di beta di solito non viene misurata, ed in alternativa viene indicata la potenza (1-beta), per convenzione una potenza > 0.80 è ritenuta ragionevole, ma si può desiderare una potenza dello studio (sensibilità) più elevata. Tanto più è elevata la potenza di uno studio quanto più l'assenza di differenza osservata tra i campioni è vera.*

*Nota 2. La p di alfa, usualmente fornita negli studi come semplicemente "p" per convenzione ha una soglia di p=0.05 per indicare "differenza esistente in modo statisticamente significativo (p<0.05)", in questa cella (la cella d) si può immaginare il valore 1-alfa denominato livello di protezione dall'errore alfa che diventa tanto più elevato quanto più la p dell'errore alfa è piccolo. E la differenza osservata ha probabilità di essere vera.*

*Tenendo conto di questa tabella e di come è costruita, analogamente alla tabella usata per i test diagnostici: Sensibilità = capacità dello studio di accettare l'ipotesi zero (differenza non presente) con elevata probabilità; Specificità = capacità di rifiutare l'ipotesi zero (differenza presente) con elevata probabilità.*

## **Variabile**

Qualsiasi caratteristica o evento che varia, che può avere valori diversi sia continui (es.: peso, pressione arteriosa) sia ordinali (es.: livello di istruzione) sia dicotomici (es.: sì/no, presente/assente, sesso maschile o femminile).

## **Variabile dipendente**

Qualsiasi variabile per la quale si ipotizza che possa essere influenzata da un'altra variabile (es.: peso neonatale, malformazione presente/assente).

## **Variabile indipendente**

Qualsiasi variabile per la quale si ipotizza che influenzi un'altra variabile (es.: farmaco, età materna, fumo materno).

## **Variabilità campionaria**

L'appartenenza di un soggetto a un campione piuttosto che a un altro è (e dovrebbe essere) determinata soltanto dall'effetto del caso (altrimenti ci si trova di fronte a un campione selezionato, con un qualche bias). Un qualunque parametro considerato (es.: incidenza, prevalenza, RR o OR) deve necessariamente variare per il puro effetto del caso tra i vari campioni estratti dalla popolazione di appartenenza. Tutta la statistica e i tutti i test statistici sono basati sul principio della variabilità casuale dei parametri in esame nei vari campioni studiati.