

# INTERACCIÓN, SINERGIA Y ANTAGONISMO EN ESTUDIOS PROSPECTIVOS EN EPIDEMIOLOGÍA

Juan J. Orellana<sup>1,2,a</sup>, Jay S. Kaufman<sup>3,b</sup>, Paulina Pino<sup>4,c</sup>

## RESUMEN

En Salud Pública existe una creciente conciencia sobre las ventajas de las escalas aditivas para una mejor comprensión del impacto de los factores involucrados en un evento de salud. Es necesario siempre recordar que el concepto de interacción estadística es escala dependiente. En la relación causal entre una respuesta y la presencia de dos o más factores de exposición los conceptos de interacción, sinergia y antagonismo cobran protagonismo. El objetivo de este documento es mostrar una aplicación de los conceptos interacción, sinergia y antagonismo en estudios prospectivos con una mirada de la salud pública. Se presentan tres situaciones que ilustran dichos conceptos. Se utiliza Stata 12 para el ajuste de modelos (log-binomial y Poisson) y estimación de parámetros. Se aportan anexos con conceptos y comandos de Stata usados en los procesos de simulación y estimación de parámetros.

*Palabras clave:* Metodología; Estudios prospectivos; Análisis estadístico; Epidemiología (fuente: DeCS BIREME).

## INTERACTION, SYNERGY AND ANTAGONISM IN PROSPECTIVE EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

### ABSTRACT

In public health there is a growing appreciation for the advantage of the additive scale to better understand the impacts of factors involved in a health event. It is necessary to always remember that the concept of statistical interaction is scale dependent. In the causal relationship between a response and the presence of two or more factors, the concepts interaction, synergy and antagonism are the key ideas. The aim of this note is to show an application of the concepts interaction, synergy and antagonism in prospective studies from a public health perspective. We present three scenarios that illustrate analyses of interaction, independence, synergy and antagonism. Stata 12 software was used for fitting models (log-binomial model and Poisson) and estimating parameters. Appendixes are provided with concepts and Stata commands used in the processes of simulation and parameter estimation.

*Key words:* Methodology; Prospective studies; Statistical analysis; Epidemiology (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

En Epidemiología, el concepto de interacción estadística se utiliza usualmente en el contexto de modificación del efecto <sup>(1)</sup>. En el estudio de la asociación entre una variable de exposición (E) (Ejem.: fumar) y la ocurrencia de algún evento de interés (Y) (Ejem.: cáncer de pulmón), en presencia de un conjunto de variables de control (C) (Ejem.: sexo, edad); si la relación entre E y la respuesta Y ( $E \rightarrow Y$ ) es distinta según la categoría o nivel de una variable de control C ( $E \rightarrow Y$  en hombres es diferente que en mujeres), se dice que C modifica

la relación  $E \rightarrow Y$ . Se supone que la relación entre la exposición y la respuesta debe ser real y no producto de sesgos, solo bajo esta condición se puede hablar de "interacción" en el sentido causal <sup>(1)</sup>.

En diseños epidemiológicos prospectivos, la ocurrencia de un evento resultado ( $Y=1$ ), puede ser evaluada con medidas de riesgo (R), como son la incidencia acumulada o densidad de incidencia. La relación  $E \rightarrow Y$  suele ser expresada como riesgo atribuible ( $R_{exp} - R_{-exp}$ ), o como riesgo relativo ( $R_{exp}/R_{-exp}$ ). Así, para evaluar la existencia de interacción estadística se compara

<sup>1</sup> Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

<sup>2</sup> Centro de Capacitación Investigación y Gestión en Salud para la Medicina Basada en Evidencias (CIGES), Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

<sup>3</sup> Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University. Quebec, Canada.

<sup>4</sup> Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile.

<sup>a</sup> Magister en Salud Pública; <sup>b</sup> PhD en Epidemiología; <sup>c</sup> doctor en Salud Pública

Recibido: 04-10-2013 Aprobado: 06-11-13

**Citar como:** Orellana JJ, Kaufman JS, Pino P. Interacción, sinergia y antagonismo en estudios prospectivos en epidemiología. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(4):687-90.

E→Y				
R <sub>ij</sub>	E=0	E=1	Riesgo relativo	Diferencia de riesgo
C = 0	R <sub>00</sub>	R <sub>01</sub>	R <sub>01</sub> /R <sub>00</sub>	R <sub>01</sub> - R <sub>00</sub>
C = 1	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>11</sub> /R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub> - R <sub>10</sub>
C = 0	0,05	0,15	3,0	0,10
C = 1	0,10	0,20	2,0	0,10
Interacción			Presente	Ausente

**Figura 1.** Medida de riesgo para la combinación de niveles de exposición E y categorías de una variable C. Cocientes y diferencia de riesgo para cada categoría de C y un ejemplo

las diferencias o cocientes de riesgo en las distintas categorías de la variable de C, según si se trabaja usando escala aditiva o multiplicativa respectivamente. Si las diferencias de riesgo en cada categoría de C no difieren significativamente ( $R_{01}-R_{00} \approx R_{11}-R_{10}$ ) se dice que “no hay modificación de efecto en escala de diferencia de riesgos” (aditiva) o que C no modifica el efecto en riesgo absoluto. Similarmente, si los cocientes no se diferencian significativamente entre las categorías de C, ( $R_{01}/R_{00} \approx R_{11}/R_{10}$ ) se dice que no hay interacción en escala de riesgo relativo (multiplicativa) o que C no modifica el efecto en riesgo relativo <sup>(1)</sup>.

En la Figura 1 se muestran estas medidas en cada categoría de una variable dicotómica C, ilustrando la situación de interacción en escala de riesgo relativo, pero no en escala de diferencia de riesgo.

En situaciones en que concurren dos o más variables de exposición, su efecto conjunto sobre un evento Y, puede ser independiente donde el riesgo total es igual a la suma de los riesgos de E1 y E2, más un riesgo de fondo de factores no medidos; en tal situación no habría interacción en escala aditiva. Otra posibilidad es que E1 y E2 se potencien en el efecto (sinergia) o que se atenúen (antagonismo) <sup>(2)</sup>.

En esta nota se pretende ilustrar tres situaciones posibles de la pesquisa epidemiológica en relación a interacción-independencia-sinergia-antagonismo con una mirada de la Salud Pública donde la escala aditiva es relevante.

## MÉTODO

KJ Rothman <sup>(3)</sup> presenta tres medidas que dan cuenta del efecto de interacción: el exceso de riesgo relativo debido a la interacción (RERI); la proporción atribuible debido a la interacción (AP), y el índice de sinergia (S). Si RERI=AP=0 implica que E1 y E2 actúan en forma independiente sobre la respuesta. Si RERI≠0 se puede

**Tabla 1.** Riesgos acumulados R<sub>ij</sub> (%) para tres situaciones: Independencia, Sinergia y antagonismo

Situación	R <sub>ij</sub> (%)	E2	
		-	+
1. Independencia	E1 -	5	15
	E1 +	20	30
	ΔE1 E2	20-5=15	30-15=15
	ΔE2 E1	15-5=10	30-20=10
2. Sinergia	E1 -	5	10
	E1 +	15	30
	ΔE1 E2	10	20
	ΔE2 E1	5	15
3. Antagonismo	E1 -	5	5
	E1 +	20	10
	ΔE1 E2	15	5
	ΔE2 E1	0	-10

inferir súper o infraaditividad. S>1 indica sinergia y S<1 efecto antagonico.

En el programa estadístico Stata Ver. 12 se han generado datos de asociación causal entre dos factores de exposición dicotómicos E1 y E2 sobre una respuesta dicotómica Y. Dichos datos componen una cohorte fija de 10 000 sujetos seguida por un tiempo fijo, se asume que la frecuencia de exposición de E1=1 es 20% y 10% para E2=1; el riesgo acumulado de cada categoría de E1x E2 se define por R<sub>ij</sub> y se encuentra especificada según la Tabla 1.

En la primera situación, el cambio del riesgo por la presencia de E1 ( $R_{E1+} - R_{E1-}$ ) en cada nivel de E2 (E2+ y E2-), simbolizado en la Tabla 1 por (ΔE1|E2), es el mismo e igual a 15 puntos porcentuales (pp), y viceversa, el cambio del riesgo por la presencia de E2 en cada nivel de E1 (ΔE2|E1) es el mismo e igual a 10 pp; por lo cual E1 y E2 actúan en forma independiente en la ocurrencia de Y.

En la situación 2 se observa un incremento desigual en el riesgo por la presencia de E1 entre los niveles de E2 (ΔE1|E2) en 10 pp y 20 pp respectivamente; similarmente, se observa un aumento desigual del riesgo por la presencia de E2 en cada nivel de E1 (ΔE2|E1); por lo cual E1 y E2 actúan en forma sinérgica aumentando el riesgo en la ocurrencia de Y, más allá de la aditividad.

En la situación 3 se observa una disminución desigual en el riesgo por la presencia de E1 entre los niveles de E2 de 15 pp y 5 pp respectivamente; similarmente, se observa una disminución desigual del riesgo por la

presencia de E2 en cada nivel de E1 ( $\Delta E2|E1$ ); por lo cual E1 y E2 actúan en forma antagónica disminuyendo el riesgo en la ocurrencia de Y, más allá de la aditividad. Para estimar los parámetros de efectos aditivos y sus errores estándar, se ajusta el modelo binomial <sup>(4)</sup> con la función de enlace  $p=\beta X$ , donde p es la probabilidad del evento (caso nuevo), los coeficientes  $\beta$  representan las diferencias de riesgo asociados con el cambio de una unidad en la exposición (X). Dado que en algunas situaciones el modelo binomial no converge a una solución, se presenta como alternativa el modelo de regresión de Poisson (varianza robusta) <sup>(5)</sup>; si bien este no entrega directamente los estimadores de diferencia de riesgo, permite estimar mediante el método delta los parámetros RERI/AP/S.

## RESULTADOS

En la Tabla 2 se muestran los resultados del ajuste del modelo binomial para las tres situaciones de asociación causal.

**Situación 1.** Independencia en escala aditiva (de E1 y E2 en la relación  $E1 E2 \rightarrow Y$ ), donde:  $R_{00}=5\%$ ,  $R_{01}=15\%$ ,  $R_{10}=20\%$  y  $R_{11}=30\%$ . En ① se presenta el modelo Binomial en su formato tradicional, frente a cada factor se presenta su riesgo atribuible y la significancia estadística correspondiente. La interacción E1E2 es claramente no significativa (valor-p=1,000). En ② se presenta el mismo modelo con la nomenclatura factorial, que presenta las diferencias de riesgo respecto  $R_{00}$

**Tabla 2.** Tres situaciones de interacciones entre dos factores

Ajuste de modelo		Diferencia de riesgo	p	IC95%			
				LS	LI		
Situación 1. Independencia.	binreg Y E1 E2 E1E2, rd nolog ①→	E1	0,15	0,000	0,13	0,17	
		E2	0,10	0,000	0,08	0,13	
		E1E2	0,00	1,000	-0,07	0,07	
		Const.	0,05	0,000	0,05	0,06	
	binreg Y E1#E2, rd nolog ②→	0 1	0,10	0,000	0,08	0,13	
		1 0	0,15	0,000	0,13	0,17	
		1 1	0,25	0,000	0,19	0,31	
		Const.	0,05	0,000	0,05	0,06	
	Estimación de los parámetros de sinergia		Coef.				
	③→	RERI	0,00	1,000	-1,42	1,42	
		AP	0,00	1,000	-1,24	0,27	
		S	1,00	0,000	0,72	1,28	
Situación 2. Sinergia	binreg Y E1 E2 E1E2, rd nolog ①→	E1	0,10	0,000	0,08	0,12	
		E2	0,05	0,000	0,03	0,07	
		E1E2	0,10	0,005	0,03	0,17	
		Const.	0,05	0,000	0,05	0,06	
	binreg Y ib1.E1#ib1.E2, rd nolog ②→	E1#E2	0 0	-0,25	0,000	-0,31	-0,19
		0 1	-0,20	0,000	-0,27	-0,13	
		1 0	-0,15	0,000	-0,22	-0,08	
		Const.	0,30	0,000	0,24	0,36	
	Estimación de los parámetros de sinergia		Coef.				
	③→	RERI	2,00	0,005	0,62	3,38	
		AP	0,33	0,000	0,17	0,5	
		S	1,67	0,000	1,15	2,19	
Situación 3. Antagonismo	binreg Y E1 E2 E1E2, rd nolog ①→	E1	0,15	0,000	0,13	0,17	
		E2	0,00	1,000	-0,02	0,02	
		E1#E2	-0,10	0,000	-0,15	-0,05	
		Const.	0,05	0,000	0,05	0,06	
	Estimación de los parámetros de sinergia		Coef.				
	②→	RERI	-2,00	0,000	-3,01	-0,99	
		AP	-1,00	0,024	-1,87	-0,13	
		S	0,33	0,021	0,05	0,62	

IC95%: Intervalo de confianza al 95%; LI: límite inferior; LS: límite superior; binreg: comando Stata para regresión binomial; rd: opción del comando binreg que pide el reporte de la diferencia de riesgo; nolog: opción del comando binreg que evita que se muestre las iteraciones asociadas a la estimación de los parámetros del modelo.

(riesgo basal de factores no medidos). Si se eliminara la exposición de ambos factores de riesgo en la población, se esperaría que el riesgo total se redujera en 25 puntos porcentuales, 10 por la eliminación de la exposición a E1 más 15 por la eliminación de la exposición a E2. En ③ muestra las estimaciones de RERI/AP/S, coherentes con la inexistencia de interacción/sinergia.

**Situación 2.** Interacción en escala aditiva como sinergia (de E1 y E2 en la relación  $E1 \ E2 \rightarrow Y$ ), donde:  $R_{00}=5\%$ ,  $R_{01}=10\%$ ,  $R_{10}=15\%$  y  $R_{11}=30\%$ . Del modelo ① se observa que la interacción es significativa (valor- $p=0,005$ ) en escala aditiva, es decir si una intervención eliminara totalmente el factor E1, el riesgo total en la población se reduciría en 20 puntos porcentuales, 10 puntos de E1 más 10 puntos de la interacción. Si se eliminaran ambos factores de exposición, el riesgo se reduciría en 25 puntos porcentuales. Con el formato factorial ②, y calculando las diferencias de riesgo respecto  $R_{11}$ , la reducción total teórica del riesgo sería de 30 puntos porcentuales (por eliminación de E1, E2 y de los factores de riesgo basales no medidos); de 25 puntos porcentuales por la eliminación de E1 y E2 (20 por E1 y 15 por E2). RERI=2 indica que el exceso de riesgo relativo debido a la interacción es 200% (IC95%:62,0%-338,0%), señalando claramente la superaditividad de los factores, AP=0,333 indica que el 33,3% del riesgo atribuible es debida a la interacción (IC95%:16,6%-50,0%) y S=1,66 (IC95%:1,1-2,2)>1 indica sinergia entre E1 y E2.

**Situación 3.** Interacción en escala aditiva, antagonismo (de E1 y E2 en la relación  $E1 \ E2 \rightarrow Y$ ), donde:  $R_{00}=5\%$ ,  $R_{01}=5\%$ ,  $R_{10}=20\%$  y  $R_{11}=10\%$ . Este caso pudiera representar a una exposición como tabaquismo (E1) y la presencia/ausencia de un gen protector (E2) para el cáncer de pulmón (Y). La interacción es significativa

(valor  $p<0,001$ ). 15% del riesgo sería atribuible a fumar y 0% del riesgo sería atribuible al gen protector, RERI=-2 indica que el exceso de riesgo relativo debido a la interacción es -200%, por lo cual el RR se ve disminuido significativamente por el efecto de la interacción (valor  $p<0,000$ ), AP=-1 indica que el -100% del riesgo atribuible es debida a la interacción (95%IC -180,7% a -13,3%) y S=0,33 indica efecto antagonismo entre E1 y E2 dado que S es significativamente menor que 1 (95%IC 0,051 a 0,616).

## CONCLUSIÓN

En diseños longitudinales de respuesta dicotómica, la estimación de la diferencia de riesgo es de mayor interés en salud pública que el RR, porque permite estimar el efecto neto de una exposición. Cuando estas son dos o más es perentorio distinguir si sus efectos son independientes o si interactúan sinérgica o antagonicamente. Por otro lado, si bien esta nota fue desarrollada considerando un estudio longitudinal, es posible aplicar los mismos principios para estudios de corte transversal. En estudios de casos y controles, se han diseñado estrategias para la evaluación de interacciones aditivas de *odds ratios* para modelos logísticos o binomiales y la estimación de RERI<sup>(6,7)</sup>.

**Contribuciones de autoría:** JO participó de la concepción y diseño del presente artículo; JO, JK y PP participaron de la redacción y revisión crítica del artículo. Todos los autores aprobaron la versión final del artículo.

**Fuentes de financiamiento:** autofinanciado.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Greenland S, Lash T, Rothman KJ. Chapter 5. Concepts of Interaction. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash T, editors. *Modern Epidemiology*. 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 71-4.
- Szklo M, Nieto J. Capítulo 6. Definición y evaluación de la heterogeneidad de efectos: Interacción. In: *Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones*. Madrid, España: Ediciones Diaz de Santos; 2003. p. 183-92.
- Rothman KJ. Medición de la interacción. In: *Epidemiología Moderna*. Madrid, España: Ediciones Diaz de Santos; 1987. p. 358-60.
- Wacholder S. [Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences](#). *Am J Epidemiol*. 1986;123(1):174-84.
- Zou G. [A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data](#). *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702-6.
- Richardson DB, Kaufman JS. [Estimation of the relative excess risk due to interaction and associated confidence bounds](#). *Am J Epidemiol*. 2009;169(6):756-60.
- Kalilani L, Atashili J. [Measuring additive interaction using odds ratios](#). *Epidemiol Perspect Innov*. 2006;3:5.

*Correspondencia:* Juan José Orellana  
 Dirección: Facultad de Medicina,  
 Universidad de La Frontera, Manuel Montt  
 112, Temuco, Chile.  
 Correo electrónico: [jjorell@ufro.cl](mailto:jjorell@ufro.cl)