

CAUSALIDAD EN ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Paulina Pino – Patricia Frenz
Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile

Es difícil dar una definición de **causa**, un tema de prolífica elaboración filosófica a lo largo de la historia. Por ejemplo, una definición temprana de “causa” postulaba que “dos variables están causalmente relacionadas si un cambio en una de ellas es seguido por un cambio en la otra”. Varios autores han señalado la ingenuidad de tal propuesta; por ejemplo, humorísticamente Sir Bertrand Russell, proponía la metáfora de dos relojes cucú con un desfase de algunos segundos entre ellos: el cucú del primer reloj, siempre tocaría antes que el segundo, sin que ello implique que sea su causa. En la misma línea, Hume sostenía que lo que se observa en realidad son regularidades en la aparición de ciertos fenómenos y que ello lleva a la afirmación de que unos fenómenos son causa de otros (los efectos).

El pensamiento científico está orientado a desentrañar las causas y particularmente en las ciencias de la naturaleza, ese pensamiento fue inicialmente determinístico; es decir, se asume que hay **una** verdad y que la tarea es descubrirla. Esa difícil tarea se lleva a cabo en diversas disciplinas recurriendo a gran capacidad de reflexión, observación y experimentación.

Inicialmente, en el campo de la salud ese pensamiento determinístico llevaba a pensar que existía una causa para cada enfermedad, el concepto de especificidad, que fue particularmente destacado por Koch en sus “postulados”.

Postulados de Koch

1. El agente patógeno debe aislarse siempre de animales enfermos y nunca de animales sanos.
2. Cuando un animal está enfermo la bacteria debe poder aislarse en cultivo puro.
3. Si la bacteria se inocula a otro individuo debe reproducirse la enfermedad.
4. La bacteria debe poder aislarse nuevamente en cultivo puro.

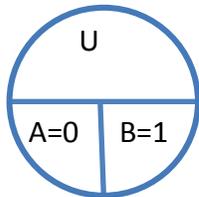
La experiencia corroboró esa forma de pensar durante todo el período en que las enfermedades infecciosas fueron, una a una, revelándose como causadas por un único *agente*; más tarde ese modelo unicausal fue también muy útil en el entendimiento de las enfermedades nutricionales carenciales. En ese caso el agente actuaba por ausencia, pero la unicausalidad se mantenía vigente.

Sin embargo, el “*modelo unicausal*” comenzó a mostrarse menos útil cuando se trató de explicar las causas de las enfermedades crónicas no transmisibles, las que fueron ganando importancia a medida que las infecciosas y carenciales eran superadas. Incluso la investigación de la tuberculosis (TB) -estudiada por Koch- mostró luego que el agente podía estar presente sin causar la enfermedad, sugiriendo que se requería algo más que un único agente para desencadenarla. Entonces, hubo que desarrollar modelos explicativos más complejos que reconocían que las *causas* de una enfermedad debían ser encontradas más allá de un agente único. Hay que destacar que el enfrentamiento a problemas científicos progresivamente más complejos ha ocurrido en casi todos los campos, incluida la física; por ello en las ciencias modernas la idea de “leyes causales” ha dado paso a la de relaciones funcionales y el pensamiento determinístico dejó de ser monolítico, abriéndose a la existencia de relaciones probabilísticas y la aplicación de la estadística para su estudio.

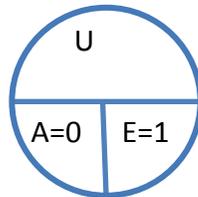
En epidemiología, varios “modelos multicausales” han sido propuestos, casi siempre a partir de planteamientos filosóficos más amplios. Por ejemplo, un modelo que ha sido bastante útil es el de “causa suficiente” que por la forma como se ilustró, se conoce también como la teoría de las tortas (*pies* en inglés). Según su autor, para un resultado (un problema de salud), puede haber varios conjuntos posibles de causas “suficientes”, los cuales están compuestos por

“causas componentes”. Por ejemplo, en la figura abajo, A, B y E son causas componentes de tres causas (I, II, III) suficientes para el mismo desenlace (por ejemplo, una enfermedad). Asumiendo que 1 indica presencia y 0 ausencia, las causas suficientes I y II, muestran que A causa la enfermedad cuando está ausente (o sea, es un factor de protección), en tanto que las causas componentes B y E son factores de riesgo, ya que causan la enfermedad cuando están presentes.

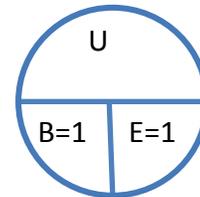
Este modelo propone que la mayoría de las causas de interés en epidemiología son causas componentes de causas suficientes y reconoce que habitualmente muchos de los componentes causales son desconocidos, lo que en el esquema se representa con la letra U (uno o varios componentes no conocidos).



Causa Suficiente I



Causa Suficiente II



Causa Suficiente III

Cada una de estas causas suficientes es capaz de causar la enfermedad y basta que una esté completa (con todos sus componentes), para que la enfermedad ocurra. Como se ilustra, las causas componentes pueden estar presentes en más de un mecanismo causal. Si una causa componente está en todos los mecanismos causales, significa que esa particular causa es **necesaria**, como por ejemplo la presencia del VIH es una causa necesaria para que cualquier mecanismo causal opere para causar el SIDA. Queda abierta la posibilidad de que para muchas otras enfermedades no haya una causa necesaria, sino sólo distintos posibles complejos de causas suficientes.

Por cierto, el modelo simplifica los problemas que suelen tener “causas” (determinantes), más estructurales -como por ejemplo, la posición socioeconómica de las personas o más aún, el ordenamiento sociopolítico- y otros más cercanos a la respuesta fisiopatológica propia de la enfermedad en estudio, lo que incluye a factores genéticos, bioquímicos, moleculares, celulares, funcionales y patológicos. Un modelo como este pone a todas estas causas (factores), en un mismo plano, por lo que no tendría la capacidad de dar cuenta de la complejidad de los mecanismos del fenómeno causal. No obstante, ha sido el modelo utilizado para el estudio de “factores de riesgo”, que es otra manera de llamar a esas “causas componentes”.

Como se observa, la multicausalidad de las enfermedades complica aún más el problema inicial de atribuir efectos causales a partir de la observación de eventos sucesivos. Volviendo a las contribuciones de Russell, Hume y de muchos otros, se intuye que no toda **asociación observada** entre dos eventos implica que se trate de una relación causal.

Para una real aproximación a una “relación causal”, por ejemplo, entre consumo de café y cáncer, habría que hacer **un experimento** que permitiera contrastar los resultados (cáncer Si/No) observados en dos situaciones: una con personas “expuestas” a la exposición en estudio (café=Si) y la otra *con las mismas personas y en el mismo tiempo* (o sea, en iguales condiciones), pero no expuestas (café=No) a esa exposición.

Parece que de ese párrafo anterior podemos llegar a una nueva definición de causa:

*Causa es un evento, condición, o característica que precede al evento resultante (enfermedad), **sin la cual** ese resultado (la enfermedad), no hubiese ocurrido de ninguna manera.*

Nótese que en esta definición el desfase temporal se mantiene, pero el énfasis está en la existencia de un “resultado oculto” que habría tenido lugar si el primer evento o condición -la exposición al café, en nuestro ejemplo- no hubiera ocurrido. Con esa definición formal, entendemos que podríamos identificar ese efecto causal si pudiéramos hacer un experimento sometiendo a nuestros “sujetos” a esa posible causa (exposición o intervención), **y al mismo tiempo** someter a los mismos sujetos a una situación sin la exposición. En la vida real, sólo una de esas cosas puede ocurrir (cada sujeto, en un momento dado, está expuesto o no lo está), así es que nunca se puede tener ambos resultados: uno de ellos siempre es potencial o contrafactual (contra-facto o contrario a los hechos). Pero si se pudiera observar estas dos situaciones, el efecto causal podría medirse directamente porque la única diferencia es la presencia o ausencia de la exposición; por ejemplo, obteniendo el cociente (o también podría ser la diferencia) entre el riesgo (R_1) de desarrollar cáncer en la situación de exposición y el riesgo (R_0) de desarrollar cáncer en la situación no expuesta. O sea, de poder observar simultáneamente la situación factual y la contrafactual, un riesgo relativo (o una diferencia de riesgos o cualquiera otra de las medidas de asociación conocidas), de la situación expuesta vs. la no expuesta en los mismos sujetos, no sería una medida de asociación, sino una medida de efecto causal, riesgo relativo (RR_{causal}). En una aproximación a la observación de situaciones contrafactuales, la idea de experimentación en situaciones “controladas” ha regido en las ciencias físicas y, posteriormente, en biología y medicina experimental. Por ejemplo, con células -o incluso animales de experimentación- pertenecientes a una cepa única (o sea, “los mismos sujetos”), sometidos en forma paralela a una intervención o tratamiento. En seres humanos las cosas son muy distintas porque, como ya se dijo, no es posible hacer experimentos controlados a ese punto. Imaginen por ejemplo, si el café fuera la exposición en estudio y Uds. pudieran disponer de un grupo de 20 personas a las que indican que tomen 4 tazas de café al día y luego, tras haberlas observado hasta el fin de sus días para consignar si desarrollaron o no cáncer de páncreas, las hicieran volver al pasado para indicarles ahora que no consuman ni una gota de café por el resto de sus vidas. Entonces Uds. registrarían nuevamente si, en esas nuevas condiciones, desarrollaron o no el cáncer de páncreas y compararían los resultados con un RR_{causal} .

Aún si eso fuera posible (alternativamente podrían usar unos clones), siempre hay un cuestionamiento ético a la aplicación de una exposición a las personas, algo que hay que tener muy en cuenta y que deberá ser discutido más adelante. Pero incluso si fuera éticamente posible -por ejemplo si se tratara de una exposición beneficiosa- nada asegura que las personas se someterán a esa exposición cuando se les indica, porque al fin de cuentas las personas deciden por sí mismas lo que les conviene o desean hacer. Entonces, lo más probable es que algunos no tomarían café (o lo tomarían en dosis distintas) en su primera vida y lo tomarían, también como les viniera en gana, en su segunda vida.

Una alternativa muy ingeniosa a este experimento ideal es lo que se conoce como “Ensayo Clínico Aleatorizado” (*Randomized Control Trial (RTC)*). La idea experimental había sido utilizada para estudios en agricultura por Sir Ronald Fisher, pero el primer RCT, propiamente tal, fue desarrollado por Sir Austin Bradford Hill en 1948, en el estudio que mostró por vez primera la eficacia de la estreptomycin en el tratamiento de la TB. En estos estudios, que Uds. conocerán más adelante, lo que se busca es *construir* esos grupos clon-perfecto, que permitan contrastar las dos situaciones: con y sin la exposición. Lo que se hace en estos estudios es asignar aleatoriamente (es decir, por un mecanismo totalmente independiente del desenlace), a los participantes a un grupo expuesto o a un grupo no-expuesto. Se ha demostrado que de esa forma todas las características por las que las personas difieren quedarían perfectamente igualadas en los dos grupos y por lo tanto, *en promedio* los grupos serían perfectamente

iguales. No es lo mismo que tener clones idénticos divididos en dos grupos como en los experimentos con células; pero se acepta que siempre que la muestra sea *suficientemente grande*, se obtendrá, gracias al azar, esos grupos iguales.

Esta breve síntesis, que simplifica conceptos muy complejos, permite sacar en limpio que el proceso de inferencia causal requiere que los eventos en estudio (exposición y desenlace) sean observados en sujetos iguales en situación única o idéntica, *de tal forma que la única característica distinta entre ellos sea la exposición*. O sea, el estudio debe estar totalmente libre del efecto de variables confusoras, es decir de variables que son “causa común” de la exposición y del efecto.

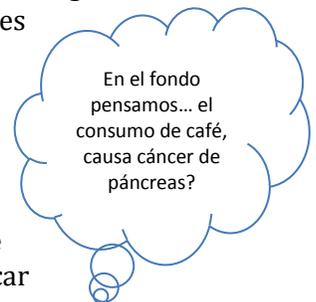
Es decir, lo que “controlan” o eliminan los experimentos controlados es la confusión y por eso al término del estudio, se podrá atribuir a la exposición el efecto observado sobre el desenlace. El problema es que gran parte de la investigación epidemiológica –clínica y en salud pública– no se puede hacer en forma experimental por las razones de factibilidad que ya se expusieron: la ética y la autonomía de las personas.

Así, la gran mayoría de los estudios en humanos son de tipo observacional (diseños básicos: cohorte, caso-control, transversal, ecológico). Estos estudios que se han ido proponiendo y perfeccionando a lo largo de los años, igualmente implican una definición acuciosa de las variables en estudio y un contraste de resultados en situación expuesta vs. no expuesta. Pero esas situaciones expuesta/no expuesta se “construyen” con sujetos diferentes entre sí y la condición de exposición (Sí/No), al no ser aleatoria, es determinada por algún otro mecanismo que podría estar relacionado con el desenlace.

Por ejemplo, un estudio de cohorte que busca estimar la asociación entre el consumo de grasas trans y el desarrollo de diabetes –estudio que puede ser de gran importancia en la generación de políticas alimentarias– estudiará como expuestas a personas que consumen grasas trans y como no expuestas a quienes no las consumen. Pero en la vida real el consumo de grasas trans viene junto con otras características que pueden incluir un bajo nivel socioeconómico, tabaquismo y sedentarismo, condiciones que también están, según sabemos, relacionadas con morbilidad. Es decir, todas estas variables conocidas –pero también podrá haber muchas que aún no conocemos– son variables de confusión. Así, el efecto que se observe sobre el desenlace podrá estar sesgado debido a una o más variables confusoras.

Además, en mayor o menor grado, estos estudios pueden estar afectados por sesgos de selección y de medición que surgen por la forma de conformar los grupos en estudio y por la forma de obtener la información. Por ello, el mayor trabajo de los epidemiólogos está en identificar y “pseudo-controlar” las posibles variables de confusión, inherentes al problema en estudio, y, a la vez, evitar la introducción de los otros dos tipos de sesgo. Por eso, el trabajo en los estudios epidemiológicos puede ser muy complejo y requiere un profundo conocimiento del problema en estudio, de las propiedades e implicancias de los diversos diseños y de las técnicas estadísticas requeridas para el análisis de los resultados.

En epidemiología las observaciones son variables medidas *en muestras* de individuos (o en agregados de individuos), que luego se relacionan para buscar “asociaciones”. Es decir, se busca establecer si esas variables ocurren en forma independiente o –como seguramente es la hipótesis del investigador– esas variables están relacionadas, es decir, asociadas o correlacionadas. En el fondo nos hacemos la pregunta correspondiente a la definición inicial de causa: *¿será que la variable de exposición causa la variable resultado?* Pero ahora sabemos que hay mucha distancia entre una asociación y una causa.



Inferencia causal

El proceso de traducir una asociación observada a una relación causal se conoce como *inferencia causal*. En los estudios observacionales, el proceso de inferencia causal debe descartar otras posibles explicaciones (aparte de la causal), para la asociación encontrada.

Recapitulando lo que sabemos hasta ahora, una asociación tiene las siguientes explicaciones posibles:

- 1) La asociación observada no existe; se debe a error muestral (azar)
- 2) La asociación observada no existe: se debe a un sesgo de selección o de medición (falta de validez).
- 3) El efecto causa la exposición (causalidad reversa)
- 4) Existe una “causa común” es decir, que afecta a la exposición y al efecto (confusión)
- 5) La exposición causa el efecto (causalidad)

La inferencia causal es muy diferente de la *inferencia estadística*, que sólo busca establecer la probabilidad (p) de que una asociación observada en una *muestra* se hubiera observado si la hipótesis nula (es decir, la hipótesis que plantea que la asociación no existe), fuera la verdadera en la *población*. Si esa probabilidad es muy baja ($< 5\%$, por ejemplo), se descarta la hipótesis nula y se dice que la asociación es significativa.

En todo caso, el primer paso de la inferencia causal es la inferencia estadística. Es lo que permite eliminar el error aleatorio –generado principalmente por el error muestral- como explicación para la asociación encontrada.

Uno de los ejercicios de inferencia causal más interesantes, que se haya registrado a partir de estudios observacionales, se originó en el proceso llevado a cabo por la Dirección General de Servicios de Salud (Surgeon General), de los Estados Unidos hace más de 50 años, para evaluar si la exposición al tabaco podía ser considerada causa del cáncer pulmonar. Había ya varios estudios que evidenciaban una asociación muy significativa con la mortalidad por este cáncer, uno de los cuales –tal vez el más famoso– fue un estudio realizado por Doll & Hill en médicos británicos. Postulando que la asociación encontrada hacía presumir una relación causal, Hill consideró nueve aspectos, los cuales fueron después asumidos como “criterios” de reflexión para inferir causalidad a partir de una asociación. En muchas ocasiones se presentan estos criterios casi como postulados o peor aún, como una lista de chequeo que, si se cumpliera, daría fe de la existencia de una relación causal. Muy lejos de lo planteado por Hill, que basado también en propuestas filosóficas previas, buscaba una forma sistemática de presentar la fuerza de la evidencia para el problema en discusión.

Condiciones de una asociación que podrían fortalecer su consideración como causal. Criterios expresados por Bradford-Hill (1965).

1. **Fuerza de asociación:** se refiere a la magnitud de la medida de asociación (cociente o diferencias entre las frecuencias de enfermedad de los expuestos al factor causal hipotético y de los no expuestos). Cuanto mayor sea esa asociación, más sólida será la base.
2. **Consistencia:** la asociación se detecta en distintos estudios y bajo distintas condiciones: con otras poblaciones y con diferentes diseños de estudio.
3. **Especificidad:** una exposición tendrá mayor “credibilidad” como causa si se asocia con un solo efecto, no con múltiples efectos. Y en el otro sentido, se esperaría que un efecto tenga una sola causa, no múltiples causas.

4. **Temporalidad:** la exposición debe anteceder a la aparición del evento.
5. **Gradiente biológica:** la respuesta será proporcional a la dosis de la exposición.
6. **Plausibilidad:** el contexto biológico debe explicar lógicamente la etiología por la cual una causa produce un efecto.
7. **Coherencia:** la asociación no debería contradecir la historia natural de la enfermedad, considerando el período de inducción y latencia.
8. **Experimentación:** la remoción de la exposición produce un cambio en el resultado, ya sea produciendo el término de la enfermedad o una disminución significativa.
9. **Analogía:** la exposición es semejante a otras exposiciones que causan efectos similares al propuesto.

Como se observa, algunas de estas condiciones (criterios) –fuerza, consistencia, especificidad, temporalidad y gradiente biológica– se refieren al estudio que está siendo evaluado, en tanto que coherencia, plausibilidad y analogía corresponden, más bien, a conocimiento basal, proveniente de otros estudios o de otros campos disciplinarios. Estas categorías suelen considerarse en la discusión de un estudio –evaluando la implicancia causal de una asociación reportada– o como justificación de un proyecto que busca sentar mayor evidencia causal para una hipótesis.

Lo interesante es considerar de qué forma estos criterios permiten descartar las posibles explicaciones alternativas o no causales (1-4 en la lista arriba), y de esa forma, fortalecer una explicación causal.

Mensajes claves sobre causalidad en epidemiología:

- Uno de los objetivos principales de la epidemiología es informar sobre la causa de enfermedad/condición de salud.
- Dado que los estudios epidemiológicos son observacionales y no experimentales, es necesario revisar las posibles explicaciones de una asociación observada antes de poder inferir una relación causa- efecto.
- Es decir, una asociación observada puede deberse a: 1) azar (error aleatorio), 2) sesgo, 3) confusión, 4) relación causal.

Referencias

Rothman K, Greenland S. Modern Epidemiology (3aed), Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia. 2009.

Jewell N. Statistics for Epidemiology. Chapman & Hall CRC. London, 2004.

Fisher, RA. Dangers of cigarette-smoking. British Medical Journal. 1957;2:297-98.

Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. May 1965;58:295-300.

Bird A. The epistemological function of Hill's criteria. Preventive medicine. 2011;53(4-5):242-245.