

Causalidad en epidemiología (I): Los modelos clásicos

CAUSALITY IN EPIDEMIOLOGY (I): THE CLASSICAL MODELS

Luis Miguel MARTÍN de los REYES, Mario RIVERA IZQUIERDO, Pablo LARDELLI CLARET

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avenida de la Investigación nº 11. CP 18071, Granada (España)

Correspondencia: Pablo Lardelli Claret. Correo-e: lardelli@ugr.es

1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO DEL CONCEPTO DE CAUSA

Para identificar una relación causal entre una exposición (factor de riesgo, factor protector, tratamiento o factor pronóstico) y un desenlace (enfermedad, curación o muerte, dependiendo del caso), el primer paso es definir el concepto de causa.

Se puede abordar desde dos perspectivas: determinista y probabilística.

1.1. Perspectiva Determinista

La concepción intuitiva que tenemos del concepto de causa, y que aplicamos en el ámbito de lo cotidiano, está generalmente ligada a una visión determinista de la realidad: para que ocurra un evento, es necesario que ocurra un evento previo. Para que se encienda la luz en una habitación primero hay que pulsar el interruptor. Este planteamiento permite explicar los fenómenos (la luz encendida en una habitación se explica porque necesariamente alguien habrá pulsado el interruptor con anterioridad), así como predecirlos (siempre que pulse el interruptor, se encenderá la luz). Así, nuestra noción intuitiva de causa admite que hay eventos para los cuales puede identificarse un evento previo que es, de forma simultánea, su causa necesaria y suficiente. No obstante, también admitimos que hay causas que son necesarias pero no suficientes (para que llueva es necesario que haya nubes, pero no siempre que hay nubes llueve), o suficientes pero no necesarias (regar las plantas del jardín es suficiente para que se mojen, pero no es necesario, pues también pueden mojarse si llueve).

Al tratar de identificar las causas de las enfermedades, el primer abordaje científico se basó igualmente en un planteamiento determinista, ligado

al desarrollo de la Microbiología durante la segunda mitad del siglo XIX. Según este planteamiento, las causas de las enfermedades debían ser, simultáneamente, necesarias y suficientes:

- *Causa necesaria:* es un evento (o un conjunto de eventos) que antecede a una enfermedad y sin cuya presencia la enfermedad no ocurre.
- *Causa suficiente:* es un evento (o un conjunto de eventos) cuya presencia conduce inexorablemente al desarrollo posterior de la enfermedad.

En el ámbito de la medicina existen múltiples ejemplos de causas necesarias: Si tomamos como desenlace la tuberculosis, nadie dudará que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es su causa necesaria. Por el contrario, no es tan fácil identificar causas suficientes: la mayoría de los pacientes infectados por *Mycobacterium tuberculosis* no desarrollan la tuberculosis.

La perspectiva determinista de la causalidad cayó en desgracia cuando, a lo largo del pasado siglo, fue imposible identificar causas necesarias (ni, por supuesto, suficientes) para la inmensa mayoría de enfermedades: ¿cuál es la causa necesaria del cáncer, de la diabetes, de la insuficiencia cardíaca, de la enfermedad de Alzheimer, de la depresión, etc.? La primera consecuencia de este fracaso fue adoptar el otro planteamiento teórico de causalidad (el probabilístico), que veremos más adelante.

No obstante, a finales del pasado siglo, un epidemiólogo (Kenneth Rothman), propuso un modelo determinista que soslaya el fracaso anterior. Para Rothman, toda enfermedad (y, en general, cualquier evento), aparece por la concatenación de un conjunto de causas que forman un "mecanismo causal" (también llamado campo causal). De esta forma, un campo causal es una causa suficiente de la enfermedad: siempre conducirá a la aparición de ésta.

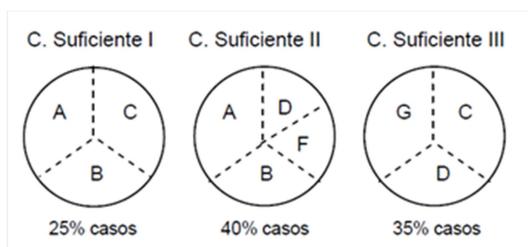


Figura 1. Modelo determinista modificado de Rothman.

Todas las causas que forman parte de ese mecanismo causal serán sus "causas componentes o contribuyentes". Pero una única enfermedad puede ser el desenlace final de múltiples mecanismos causales alternativos. Por lo demás, una cierta causa componente puede serlo de más de un campo causal.

Por ejemplo, supongamos que una enfermedad puede aparecer como el resultado de tres (y solo tres) mecanismos o campos causales: I, II y III (Figura 1). Cada uno es una causa suficiente de la enfermedad y cada uno, por tanto, será responsable de una cierta proporción de casos de enfermedad; la suma de dichas proporciones dará el 100% de los casos. En el ejemplo anterior, supongamos que la causa I es responsable del 25% de los casos, la II del 40% y la III del 35%. Pero, a su vez, cada campo causal se forma por la combinación de varias causas componentes. Así, para formar la causa suficiente I se han de combinar forzosamente las causas componentes A, B y C; para formar la causa suficiente II se han de combinar las causas componentes A, B, D y F, y para formar la causa suficiente III se han de combinar las causas componentes C, D y G. Como vemos en este ejemplo, es posible (y así ocurre con mucha frecuencia) que una cierta causa componente esté presente en más de una causa suficiente. Si se diera el caso de que una causa componente estuviera presente en todos los mecanismos o campos causales, estaríamos ante una causa necesaria: este sería el caso de los microorganismos responsables de enfermedades infecciosas específicas.

El modelo anterior es determinista (pues admite los conceptos de causa necesaria y suficiente), y multicausal. Al ser determinista, permite hacer predicciones individuales sobre el desarrollo futuro de la enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, de ser cierto y conocido el modelo anterior, a un sujeto concreto que presentara las causas componentes A, B, D, y G podríamos decirle que su probabilidad de enfermar es 0, pues con esa combinación de causas componentes no puede formar ningún mecanismo causal. Ahora bien, también podríamos advertirle de que, en caso de que se expusiera además a C o a F, su riesgo pasaría a ser del 100%.

Si en una población retiráramos una determinada causa componente, evitaríamos todos los casos de

enfermedad que se hubieran producido por los campos causales que la contuvieran. Siguiendo con el ejemplo anterior, retirando la causa A se evitaría el 65% de los casos de enfermedad. Dado que las causas suficientes suelen estar formadas por más de una causa componente, y dado que una causa componente puede formar parte de más de una causa suficiente, es evidente que la suma de las proporciones de casos atribuibles a todas las causas componentes siempre será muy superior al 100% (en el ejemplo anterior es del 340%). Este hecho, aparentemente paradójico, que se observa en la realidad (por ejemplo, es bien sabido que la suma de la proporción de casos de cáncer atribuible a cada uno de sus factores de riesgo conocidos excede del 100%), es fácil de explicar con este modelo.

El principal inconveniente del modelo determinista propuesto por Rothman es que se trata de un constructo teórico, cuya validez real es desconocida. En el momento actual, son muy pocas las enfermedades cuya causalidad puede ser completamente explicada a través de este modelo. Tomemos el ejemplo del tabaco y el cáncer del pulmón. De acuerdo con el modelo, el tabaco sería una causa componente de algunas, pero no todas, las causas suficientes del cáncer de pulmón. Si el modelo es cierto, la causa de que muchos fumadores nunca acaben desarrollando un cáncer de pulmón se debe a que en estos sujetos no están presentes una o varias de las restantes causas componentes que, unidas al tabaco, forman el correspondiente campo causal suficiente.

Por desgracia, nuestro estado actual de conocimientos es limitado: no sabemos cuáles son esas otras causas componentes, aunque todo apunta a que muchas de ellas no son sino factores constitucionales, genéticamente determinados. Pero si el modelo es cierto, esa ignorancia sería provisional: en un futuro será posible saber a ciencia cierta qué fumadores desarrollarán cáncer con total seguridad y cuáles no lo harán.

1.2. Perspectiva Probabilística

Se desarrolla durante la segunda mitad del siglo XX, como respuesta a dos hechos:

1) La imposibilidad del modelo determinista para identificar causas necesarias y/o suficientes para muchas enfermedades. A nivel individual, es imposible identificar una causa que anteceda siempre a la aparición de una enfermedad dada (por ejemplo, la diabetes); de forma complementaria, es imposible predecir si una persona con una cierta causa o conjunto de causas desarrollará siempre una enfermedad dada.

2) La constatación de asociaciones matemáticas a nivel poblacional entre variables que guardan una relación cronológica entre sí: por ejemplo, el número de casos de cáncer de escroto es muy elevado entre los deshollinadores, en comparación con los casos que aparecen en el resto de varones. O bien, el

número de sujetos que refieren un pasado de fumador es muy superior entre los pacientes de cáncer de pulmón, comparado con el que existe entre los sujetos sin esta enfermedad.

A partir de estas observaciones, el modelo probabilístico se basa en aceptar que, para la mayoría de enfermedades, es imposible predecir si una persona dada las desarrollará o no, pero sí es posible asignar, a cada sujeto, una propensión o probabilidad de que la desarrolle, que puede ser estimada a partir de la observación de grupos de personas con características similares a las del sujeto problema durante un período de tiempo: observando el número de casos nuevos de cáncer de pulmón que aparecen en una población de fumadores durante un período de tiempo, podemos estimar la probabilidad de que un fumador desarrolle cáncer de pulmón durante un período de amplitud similar.

A partir de la observación de que la probabilidad de enfermar de las personas varía mucho en función de sus características (personales o del entorno en el que se desenvuelven), a estas características pasó a llamárselas factores de riesgo. Así pues, un *factor de riesgo* es una circunstancia (o una combinación de dos o más circunstancias) que cumple dos requisitos:

- 1) Antecede a la aparición de la enfermedad.
- 2) Aumenta, por sí mismo, la probabilidad de que la persona desarrolle la enfermedad en un período de tiempo dado.

Un factor de riesgo no es ni necesario ni suficiente para el desarrollo de una enfermedad. Por eso, a nivel individual no es posible asegurar si un sujeto expuesto a un determinado factor de riesgo padecerá o no la enfermedad, por muy expuesto que esté al mismo. Sin embargo, a partir de la observación y comparación de poblaciones expuestas y no expuestas a ese factor sí podemos hacer dos cosas:

- Demostrar que los expuestos tienen una mayor probabilidad de enfermar que los no expuestos.
- Asignarle, a cada uno de los sujetos expuestos, un riesgo de enfermar, así como la parte de ese riesgo que es atribuible a la exposición al factor.

Por ejemplo, ante un caso de rubeola congénita no podemos asegurar si ese recién nacido desarrollará o no una diabetes tipo 1 antes de los 10 años, pero dado que sabemos que 20 de cada 100 niños con rubeola congénita presentan diabetes tipo 1 a esa edad, podemos afirmar que su riesgo es del 20%. Si además sabemos que en niños sin rubeola congénita este riesgo es tan solo del 0,15%, podemos deducir que, de ese riesgo del 20% de desarrollar diabetes tipo 1 que tienen los niños con rubeola congénita, el 99% es realmente atribuible al efecto de esta última enfermedad.

El modelo probabilístico es, obviamente, multicausal (una enfermedad puede tener múltiples factores de riesgo), y también admite el concepto de multiplicidad de efecto (un factor de riesgo puede serlo de diversas enfermedades). Sus principales

ventajas son su capacidad de ajustarse a lo observado (a diferencia del modelo determinista, que es, en la mayoría de las ocasiones, un constructo teórico sin base empírica), tener un potente soporte metodológico que lo sustenta (la estimación y comparación de probabilidades) y su capacidad para realizar predicciones sobre el comportamiento de la enfermedad a nivel poblacional: siguiendo con el ejemplo anterior, si el riesgo de diabetes tipo 1 en niños afectados de rubeola congénita es del 20%, podemos predecir que, de cada 100 niños con rubeola congénita, 20 desarrollarán diabetes tipo 1.

Por lo demás, aunque *a priori* no lo parezca, el modelo probabilístico no es contradictorio (no niega), la existencia del concepto determinista de causalidad propuesto por Rothman: un factor de riesgo de una enfermedad no es más que una causa componente de algunos, pero no todos, los campos causales de esa enfermedad. Sin embargo, el modelo probabilístico tiene dos importantes inconvenientes:

- El primero, intrínsecamente ligado al hecho de que no es determinista, es su incapacidad para explicar y/o predecir la enfermedad en los individuos. Esta incapacidad tiene enormes consecuencias en Salud Pública: aunque sepamos que un fumador tiene 10 veces más riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón que un no fumador, lo cierto es que la mayoría de los fumadores no van a desarrollar un cáncer de pulmón, porque el tabaco no es suficiente para producir ese cáncer. Por ejemplo, se ha estimado que el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en 10 años de un varón de 68 años, que ha fumado dos paquetes diarios en los últimos 50 años, y que aún sigue fumando, es de un 15%. Aun con este riesgo tan elevado, cualquier sujeto con estas características puede deducir fácilmente que es mucho más probable que él no desarrolle cáncer de pulmón (una probabilidad del 85%), un motivo bastante bueno para, a pesar de cualquier consejo sanitario, seguir fumando.

- El segundo es el sesgo de confusión. Para que una circunstancia dada sea realmente un factor de riesgo, debemos estar seguros de que ese incremento en el riesgo de enfermar asociado a su presencia es debido realmente a él y no a otros factores que, estando asociados con él, son los verdaderos responsables de ese incremento de riesgo. Por ejemplo, el exceso de riesgo de cáncer de páncreas que se observa entre los consumidores de café no se debe realmente al efecto del café sino al del tabaco, una droga que es más frecuentemente consumida por los bebedores de café que por los no bebedores y que es el verdadero causante de dicho exceso de riesgo.

Independientemente del planteamiento teórico de partida (determinista o probabilístico), es necesario diseñar estudios que permitan identificar las causas de las enfermedades (o de cualquier otro evento de interés). El estudio ideal sería el siguiente: Imaginemos un grupo de N sujetos sanos al que exponemos a una cierta sustancia X, tras lo cual observamos su

evolución durante un cierto período de tiempo. Al final de éste, algunos de estos sujetos (a) desarrollarán la enfermedad Y. Imaginemos que pudiéramos dar marcha atrás en el tiempo y volver a observar a esos mismos N sujetos en el mismo período de tiempo que antes, pero ahora sin exponerlos a la sustancia X: al cabo del mismo período de tiempo se producirán también algunos casos de la enfermedad Y (b). Si (a) es mayor que (b) podremos afirmar sin ninguna duda que, desde la perspectiva determinista, la sustancia X ha completado los campos causales de la enfermedad Y en algunos sujetos (los que no enfermaron sin X y sí enfermaron con X) o, desde la perspectiva probabilística, que la sustancia X ha causado un aumento en la probabilidad de enfermar. Este estudio, ideal para verificar hipótesis de causalidad, no puede hacerse en la vida real (una persona no puede estar simultáneamente expuesta y no expuesta a la sustancia X), sino en lo que se ha dado en llamar *universo contrafáctico* (aquel en el que todo lo que podría haber ocurrido, realmente ha ocurrido), y que no es más que la expresión formal de una pregunta que nos hacemos todos los días: *¿qué hubiera pasado si...?* Su utilidad reside en servir como patrón de referencia o modelo, a la hora de diseñar estudios que, con el mismo fin, se lleven a cabo en el universo real. El estudio que más se aproxima al ideal contrafáctico es el diseño experimental puro. Actualmente, la mayoría de investigadores consideran que solo a través de este diseño pueden demostrarse relaciones causales entre eventos.

Por desgracia, los estudios experimentales puros no son fáciles de llevar a cabo, especialmente en los seres humanos, por razones éticas. Por ello, es necesario recurrir a otros diseños, mucho menos válidos (muy alejados del ideal contrafáctico), pero más factibles de ser llevados a cabo. Estos diseños no pueden demostrar, por sí mismos, la existencia de asociaciones causales, pero aportan una acumulación de evidencias empíricas que pueden hablar a favor (o en contra) de la existencia de asociaciones causales.

A este conjunto de evidencias es a lo que se ha dado en llamar "criterios de causalidad". Son muchos los autores que han ido proponiendo sucesivos conjuntos de criterios de causalidad, con mayor o menor fortuna (los primeros -los postulados de causalidad de Koch, formulados en 1882-, hubieron de ser desechados por la imposibilidad de su verificación en la inmensa mayoría de ocasiones). Otros criterios famosos han sido los de MacMahon o los del Surgeon General, en EEUU, aunque probablemente los más conocidos y utilizados sean los *Criterios de Causalidad de Bradford Hill* (1965).

Ninguno de los criterios de Bradford-Hill es suficiente para demostrar la causalidad, pero cuanto más y mejor se cumplan, más verosímil será que la relación entre las variables sea causal. Del mismo modo, la incapacidad para demostrar todos ellos no descarta una posible relación de causalidad. De todos estos criterios, el único realmente imprescindible es la existencia de una secuencia temporal correcta: la causa siempre debe preceder al efecto. En lo que todos los epidemiólogos coinciden es que, para demostrar causalidad, se debe tratar de demostrar el cumplimiento de los siguientes cuatro puntos (necesarios, pero no suficientes):

1. Una fuerza de asociación relativamente importante (lo suficientemente importante para descartar que sea la consecuencia de un error).
2. Una secuencia temporal correcta (la posible causa precede cronológicamente al efecto).
3. La significación estadística de la asociación (y, por tanto, difícilmente explicable por el azar).
4. Una baja probabilidad de que la asociación hallada se deba a la existencia de errores sistemáticos en el diseño y realización del estudio, ni tampoco al fenómeno de confusión.

Estos cuatro puntos ayudan a decidir si una relación es de tipo causal o no, pero no son criterios de causalidad en sí mismos. Los puntos 3 y 4 hacen referencia a la precisión y validez de los resultados obtenidos en un estudio.

Criterios de causalidad de Bradford-Hill

- a) *Fuerza de asociación.* Cuanto mayor sea la asociación entre dos variables, mayor probabilidad habrá de que esta relación sea causal.
- b) *Secuencia temporal correcta.* La exposición siempre debe ser previa al desenlace.
- c) *Gradiente dosis-respuesta* o gradiente biológico. A mayor exposición a un determinado factor, mayor es la frecuencia de aparición del desenlace. Esta relación dosis-respuesta puede ser:
 - Lineal (Tabaco – Cáncer de pulmón; Radiaciones – Cáncer).
 - Curvilínea (Edad materna – Síndrome de Down; Osteoporosis – Fracturas).
 - En forma de U o J (Peso – Mortalidad; Presión arterial – Síntomas).Al igual que para otros criterios, la ausencia de una relación dosis-respuesta no invalida la presencia de una relación causal. Se debe tener en cuenta la posible existencia de umbrales de dosis efectiva y de saturación de efecto.
- d) *Consistencia.* Si estudios diferentes apuntan en la misma dirección, probablemente la asociación causal propuesta sea real. Esta consistencia tiene más valor cuando se obtiene a partir de estudios de diseño diferente que cuando el diseño epidemiológico utilizado es el mismo.
- e) *Coherencia y plausibilidad biológica.* Se habla de coherencia cuando la asociación no contradice lo que ya se sabe sobre la enfermedad y es consistente con los hechos ya contrastados (por ejemplo, la asociación causal entre tabaco y cáncer de pulmón es coherente con el hecho de que, siendo mayor el porcentaje de fumadores en varones que en mujeres, la incidencia de cáncer de pulmón también sea mayor en los varones). Por su parte, se habla de plausibilidad biológica cuando la asociación observada puede ser explicada por un mecanismo etiopatogénico ya conocido (por ejemplo, la asociación entre tabaco y cáncer de pulmón puede ser explicada por el efecto mutágeno de varios componentes del tabaco). Tanto la coherencia como la plausibilidad biológica estarán limitadas por el nivel de conocimiento en un momento dado, tanto de los mecanismos de acción del agente causal como de la patogenia de la enfermedad.
- f) *Especificidad de la asociación.* Exige una relación biunívoca exclusiva entre la causa y el efecto. Una causa lleva a un solo efecto y un determinado efecto solo puede deberse a una sola causa. La multicausalidad y multifectividad hacen que este criterio sea poco relevante actualmente.
- g) *Analogía.* Si la relación existente entre la causa y el efecto es muy similar a otras en las que se ha demostrado que dicha relación es causal, también es probable que aquí lo sea. Por ejemplo, si sabemos que una cierta droga causa malformaciones congénitas, quizá otra droga con propiedades similares también pueda hacerlo. Algunos autores incluyen la analogía como parte del criterio de plausibilidad y coherencia biológica.
- h) *Evidencia experimental.* Si se suprime el posible agente causal debería producirse una disminución o desaparición del efecto.