

9. Inferencia Causal*

El deseo de actuar, una vez obtenidos los resultados de los estudios epidemiológicos, a menudo se enfrenta con dificultades que entorpecen la obtención de guías de acción definitivas. Ponderación de la evidencia epidemiológica para formar un juicio sobre la causalidad.

“El mundo tiene más riqueza de asociaciones que de significados, y es parte de la sabiduría diferenciar estos dos.” — John Barth, escritor de novelas [traducido por MSV]

“Quién sabe, preguntó Robert Browning, si el mundo no terminará esta noche? Cierto, pero con la evidencia disponible, la mayoría de nosotros deberíamos aprontarnos para salir a trabajar a la 8.30 del siguiente día.” — A. B. Hill [traducido por MSV]

Perspectiva histórica

Nuestra comprensión de la causalidad está tan integrada a la vida diaria que es fácil olvidar que la naturaleza de la causalidad es un tema central en la filosofía de la ciencia y que en particular, los conceptos sobre las causas de las enfermedades han cambiado en forma dramática a través del tiempo. En nuestra investigación y práctica clínica, actuamos con la confianza de que la ciencia del siglo XXI nos ha liberado de los conceptos erróneos del pasado, y que las verdades de hoy nos llevarán seguramente a las verdades de mañana. Sin embargo, es una corrección útil observar que no somos la primer generación en pensar de esta manera.

En la década de los cincuenta, los médicos y otros científicos habían realizado tantos progresos que, según Dubos (1965:163), la mayoría de los clínicos, salubristas, epidemiólogos, y microbiólogos podían proclamar que se había logrado la conquista de las enfermedades infecciosas. Decanos y autoridades comenzaron la costumbre de nombrar para la titularidad de la dirección de Microbiología Médica a bioquímicos y genetistas que no tenían ningún interés en los mecanismos de los procesos infecciosos. A medida que la epidemiología de las enfermedades infecciosas continúa aumentando su popularidad, sólo podemos maravillarnos de la falta de visión de las instituciones médicas y de salud pública para dismantelar sus capacidades de estudio y control de las enfermedades infecciosas, cuyas epidemias han diezmando repetidamente la población y hasta han cambiado el curso de la historia.

Por otro lado, talvez la conexión no sea tan directa. Según Dubos (1965), la disminución de las tasas de mortalidad por enfermedades infecciosas y desnutrición del siglo XIX en realidad comenzó a mitad del siglo, varias décadas antes de que los descubrimientos médicos de la Era científica pudieran ser transformados en políticas. La ciencia médica y la teoría de los gérmenes recibieron un

1. _____

* Una versión anterior de estas notas fue preparada por Sandra Martin, Ph.D.

crédito desproporcionado porque la disminución no fue ampliamente reconocida hasta fines de siglo. Es más, dice

La generación actual (presumiblemente cohortes de nacimiento previas a la Segunda Guerra Mundial hasta 1910) va más allá y cree ahora que el control de infecciones y de la desnutrición data de la época del uso generalizado de los antibióticos y la disponibilidad de vitaminas y alimentos procesados. Cómo son de cortas y estrechas nuestras memorias” (pág. 365)

Mientras reconoce los roles tan importantes que juegan las instituciones locales de salud y otras instituciones municipales, Dubos (1965) atribuye la mayor parte de la mejoría de la salud a mejoras en prosperidad y transporte que permitió que muchas personas pudieran gozar de “por lo menos una buena comida por día”:

Ningún descubrimiento médico de las décadas más recientes se puede comparar en importancia práctica con la introducción de la decencia económica y social en la vida del hombre promedio. Los mayores adelantos en la salud de la gente probablemente fueran los resultados indirectos de mejores condiciones de vivienda y trabajo, la disponibilidad general del jabón, de lino para la ropa interior, y vidrio para las ventanas, y la preocupación humanitaria por niveles de vida más elevados. (pág. 365)

Antes de seguir con nuestra investigación de la inferencia causal, sería útil un vistazo rápido a la historia de la salud pública y la enfermedad en los siglos XVII a XIX. [El siguiente relato es fundamentalmente de Wilson Smillie (*Public health: its promise for the future*), Mervyn Susser (*Causal thinking in the health sciences*), y Lisa Berkman y Lester Breslow (*Health and ways of living*.)]

A principios del siglo XVII, las ciencias médicas estaban “recién emergiendo del cenagal de la Edad Media” (Smillie, 1955:18.) La enfermedad más mortal en las colonias americanas en ese siglo era la viruela. La enfermedad era aún más devastadora para las poblaciones indígenas del Nuevo Mundo y se cree que mató más de la mitad de la población de Indios en México después de la conquista de los Españoles (Smillie, 1955:21.) En Europa, la viruela era una enfermedad endémica de la infancia; pero en la situación de mayor aislamiento de las colonias, las epidemias recurrentes devastaron los asentamientos. Según Smillie (pág. 22), una epidemia en 1633 en la colonia de la Bahía de Massachussetts se extendió a los Indios y mató “plantaciones enteras” de los mismos. Una epidemia en 1689-1690 mató 1,000 personas en un año (en comparación, Boston tenía una población total de aproximadamente 7,000 habitantes en ese momento.)

Durante el siglo XVIII, la práctica de la inoculación de la viruela (publicada por el griego Timonius en 1714) abortó exitosamente epidemias en las colonias americanas, aunque la práctica fue resistida al comienzo. La inoculación de la viruela fue directamente prohibida en la Ciudad de Nueva York en 1747, requería del permiso del Gobernador en Carolina en 1764, y requería del consentimiento de las autoridades en los pueblos de Massachussetts (Smillie, 1955, pág. 28.)

Sin embargo, la inoculación de la viruela pronto demostró su valor. Al principio de la Guerra de la Revolución, en 1776, la viruela llegó a Boston. Una campaña heroica inoculó 9,152 personas no inmunes en tres días. Aunque las inoculaciones produjeron 8,114 casos de viruela que resultaron en 165 muertes(1.8%), las 232 infecciones naturales en personas susceptibles que no habían sido

inoculadas resultaron en 33 muertes (14.2%) (datos de Shattuck, Lemuel, informado en Smillie, 1955: 29.) Dos décadas más tarde, Edward Jenner, un médico de familia desconocido de la zona rural de Inglaterra, demostró la inmunidad a la viruela en diez personas que habían desarrollado antes la “vacuna” (cowpox.) Aunque su trabajo para la Sociedad Real fue rechazado, publicó su monografía clásica en 1798 para convertirse en el padre de la vacunación. (Mensaje para recordar: no permitas que el rechazo de un trabajo te desanime!.)

La segunda enfermedad transmisible importante en el siglo XVIII en Norteamérica, la fiebre amarilla, también produjo un importante número de víctimas en el Nuevo Mundo. El primer trabajo norteamericano sobre fiebre amarilla (por Dr. John Lining de Charleston) describió la enfermedad como contagiosa e importada (Smillie, 1955:35.) A veces se instituía cuarentena de las personas enfermas y de los barcos que se sospechaba que albergaban fiebre amarilla a bordo para prevenir o abortar epidemias.

A fines del siglo XVIII, sin embargo, surgió la teoría del miasma – la teoría de que toda enfermedad se debía a malos aires – contaminaciones (miasma) que emanaban de una gran variedad de fuentes (Smillie, 1955:3.) Tan fuerte fue el poder de esta nueva teoría, que el Dr. Benjamin Rush, el médico norteamericano más famoso de esa época, estaba seguro de que la gran epidemia de fiebre amarilla de 1793 en Philadelphia no era ni contagiosa ni procedía de Las Antillas, sino más bien resultaba de una montaña de café en mal estado que fue vertido sobre un muelle (Smillie, 1955:9.)

Al llegar el siglo XIX, la medicina y la salud pública eran dominados por la teoría miasmática (Susser, *Causal Thinking in the Health Sciences*.) Las líneas de investigación estaban dirigidas a demostrar los malos efectos del miasma; la línea de prevención era eliminar las fuentes del miasma en los barrios bajos y el pobre saneamiento. Aunque el concepto de miasma, desechado más adelante en el siglo, es ridiculizado en el día de hoy, las medidas sanitarias requerida por la teoría del miasma fueron dramáticamente efectivas en reducir las tasas de muerte. Durante el siglo XIX, como escribe Susser, Jacob Henle formuló las condiciones que era necesario cumplir para probar la teoría de los gérmenes, y unos 20 años más tarde, Louis Pasteur demostró la existencia de los microorganismos. En ese momento, las causas de las enfermedades pudieron ser vistas – la microbiología había progresado de una ciencia de inferencia a una ciencia de observación directa. Los microorganismos se convirtieron entonces en los objetivos de las búsquedas de causas. El objetivo de la prevención era la contención de la propagación de los microbios. La asepsia, la antisepsia, y la desinfección - medidas tomadas en base a la teoría de los gérmenes - también resultaron efectivas. Es más, el nuevo paradigma resultó mejor que la teoría del miasma a raíz de su mayor especificidad y su capacidad para explicar y predecir ciertos fenómenos que no cabían dentro de la teoría del miasma, como la inmunización y la quimioterapia.

El descubrimiento de los microorganismos y el avance de la teoría de los gérmenes como origen de las enfermedades reforzaron la opinión de que las enfermedades consistían en muchas entidades clínicas discretas, cada una causada por un agente diferente y cada una con determinadas manifestaciones mórbidas que conformaban síndromes identificables (Berkman y Breslow, 1983:5; ver también Dubos, 1965.) Este concepto prevalece aún hoy, como se ilustra en las definiciones del diccionario que se pueden apreciar en el capítulo sobre el Fenómeno de la Enfermedad. La búsqueda de agentes específicos ha llevado a grandes descubrimientos en la medicina y la salud pública, como el control efectivo de muchas enfermedades infecciosas en el mundo desarrollado y la

erradicación mundial de la viruela. Aún cuando no correspondía la teoría de los gérmenes, como en el caso de las enfermedades por deficiencias de vitaminas, el concepto de la especificidad de las causas también ha probado ser efectivo para su etiología y control.

Hubieron quienes se resistieron al modelo de una-enfermedad-una-causa. Pero iban contra la corriente. Como observó Dubos (citado en Berkman y Breslow, pág.6):

Esos argumentos vagos no se comparaban con la experimentación precisa con la cual Pasteur, Koch, y sus seguidores defendían la doctrina de la causalidad específica de la enfermedad. La ciencia experimental había triunfado sobre el arte clínico, y en el curso de una década la teoría de una etiología específica de la enfermedad era aceptada universalmente, y convirtiéndose muy pronto, como hemos visto, en la fuerza dominante en la medicina.

Al mismo tiempo, este gran impulso en la investigación médica disminuyó la conciencia de la rareza de la existencia de relaciones una-a-una y de las relaciones complejas entre las causas y los efectos que existen en el mundo real. Aún tan tarde como en la década de los cincuenta, por ejemplo, era muy difícil aceptar el concepto de que el hábito de fumar podía causar tantas enfermedades (señalado por el fallecido Ernst Wynder en un seminario en UNC en Chapel Hill en 1997), y el hecho de que tantas enfermedades se asociaban con el hábito de fumar fue planteado como argumento en contra de la interpretación de que las asociaciones eran causales. (Según Sir Richard Doll, en 1992 el nuevo director del Instituto Sloan-Kettering “le dijo a Wynder que su conclusión de que existía una relación causal entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón era irresponsable y que toda publicación futura por su grupo debía recibir autorización de la oficina del director”, Ernst Wynder, 1923-1999, *AJPH* 1999;89:1798-9: 1799.)

Lord Bertrand Russel ha escrito, “cada avance en la ciencia nos aleja más de las uniformidades crudas que son observadas al principio, hacia una mayor diferenciación de antecedentes y consecuencias y hacia un círculo cada vez mayor de antecedentes reconocidos como relevantes” (*Mysticism and Logic*, London: Longmans, Green, 1918, pág. 188, citado en E.H. Carr, *What is history*, NY: Knopf, 1963, pág. 118.) Varios desarrollos socavaron la supremacía del modelo una-causa-una-enfermedad.

Uno de estos desarrollos fue la predominancia creciente de enfermedades microbianas de origen endógeno, enfermedades causadas por organismos que se encuentran en muchas personas en la población. (Dubos, 1965:176.) Ejemplos contemporáneos de esto son las infecciones bacterianas secundarias a las enfermedades virales agudas, infecciones oportunistas en personas con SIDA, y las infecciones del tracto urinario por *E. coli*. Un segundo desarrollo fue el reconocimiento de que muchos patógenos, incluyendo el bacilo de la tuberculosis, pueden ser portados durante largos períodos de tiempo, sólo causando la enfermedad cuando la inmunidad del huésped se deprime. Un tercer desarrollo fue el traslado de la atención desde las enfermedades infecciosas a la enfermedad cardíaca y el cáncer, en que varios factores están relacionados con el riesgo pero ninguno es absolutamente necesario; de allí surge la denominación de enfermedad “multifactorial”. (Aunque la enfermedad cardíaca es la clásica enfermedad multifactorial, recientemente se ha sugerido que los procesos infecciosos pueden ser una dimensión importante.) Finalmente, como la epidemiología se ha extendido al estudio de los trastornos de los comportamientos y ambiente (p.ej., lesiones

automovilísticas, alcoholismo, homicidio, y relaciones sexuales sin protección), un modelo unicausal ni siquiera tendría sentido.

Sin embargo, en la práctica, gran parte de la epidemiología enfoca sobre factores de riesgo únicos. En forma ideal podríamos usar un modelo global que combinara múltiples agentes etiológicos en un sistema comprensivo. Pero a menudo la investigación epidemiológica tiene su rol más importante en las etapas de la investigación antes de que sea posible una imagen causal comprensiva. De hecho, los estudios epidemiológicos son unos de los caminos principales para empezar a definir los factores que pueden conformar esa imagen. El enfoque habitual es tomar uno o dos de los factores sospechosos por vez y ver si, tomando en cuenta lo que ya se ha descubierto sobre la enfermedad, los factores sospechosos aumentan el poder explicativo o predictivo de la investigación. Este enfoque de un factor por vez es la esencia de la epidemiología de los factores de riesgo, de los conceptos de confusión y modificación del efecto que se presentarán más adelante, y de los enfoques epidemiológicos de la inferencia causal.

El concepto de causalidad

En *Modern Epidemiology (Epidemiología Moderna)*, Rothman y Greenland ilustran el proceso de comprender una causa con la descripción de un preescolar que aprende que tocando el interruptor de la luz hace que se encienda la luz. Pero lo que tomamos como causa depende del nivel al cual deseamos encontrar la comprensión o el electorado que representemos. Así:

- La **madre** que reemplaza la bombilla de luz quemada puede ver su acción como la causa de que la luz se encienda, aunque no niega el efecto del interruptor, su foco se concentra en otro aspecto.
- El **electricista** que acaba de reemplazar un interruptor de circuito defectuoso puede citar ese hecho como la causa de que la luz se encienda, no negando la importancia del interruptor y la bombilla, pero su foco se concentra en otro aspecto.
- El **obrero** que reparó el transformador que fue inutilizado por un rayo puede considerar que su reparación es la causa de que la luz se encienda.
- La **agencia de servicios sociales** que arregló para pagar la cuenta de la electricidad puede considerar que este pago es la causa de que se encienda la luz, dado que con la electricidad cortada, ni el interruptor ni el circuito tienen importancia.
- La **compañía de electricidad**, las **autoridades políticas** que dieron las concesiones, los banqueros inversores que permitieron la financiación, la **Reserva Federal** que controló las tasas de interés, **el político** que disminuyó los impuestos, y los **proveedores de atención médica** que contribuyeron al nacimiento sano del preescolar y a su desarrollo en salud pueden todos citar sus acciones como la verdadera causa de que se encienda la luz.

El slogan de la Asociación Nacional del Rifle de EEUU “las armas no matan a la gente, la gente mata a la gente” no es una postura de salud pública, pero sí ilustra la complejidad de asignar la causalidad.

Mervyn Susser propone que para los epidemiólogos una relación causal es una que posee los siguientes atributos: asociación, orden en el tiempo, y dirección. Una causa es algo que se asocia con

su efecto, está presente antes o por lo menos al mismo tiempo que su efecto, y actúa sobre su efecto. En principio, una causa puede ser *necesaria* –sin ella el efecto no ocurrirá – y/o *suficiente* – con ellas el efecto ocurrirá estén o no presentes otros factores. En la práctica, sin embargo, es casi siempre posible concebir otros factores cuya ausencia o presencia podrían impedir el efecto dado que, como se describió en el ejemplo del interruptor de la luz que presentamos anteriormente, los supuestos están siempre presentes. Una caída desde un edificio de cinco pisos parecería ser una causa de muerte suficiente. Pero se podría argumentar que la muerte no hubiera ocurrido si hubiera habido una red de seguridad debajo!

Rothman ha elaborado un modelo de causas componentes que intenta acomodar la multiplicidad de factores que contribuyen a la ocurrencia de un daño. En su modelo, una causa suficiente es representada por un círculo completo (un “pastel causal”), cuyos segmentos representan las causas componentes. Cuando todas las causas componentes están presentes, entonces la causa suficiente está completa y el daño se produce. Puede haber más de una causa suficiente (i.e., círculo) para el daño, de manera que el daño puede ocurrir por múltiples caminos causales. Una causa componente que siempre es parte de cada causa suficiente es una causa necesaria. El período de inducción de un evento se define con relación a cada causa componente particular, como el tiempo requerido para que las demás causas componentes se hagan presentes. Así, la última causa componente tiene un período de inducción de cero. Este modelo es útil para ilustrar una cantidad de conceptos epidemiológicos, particularmente con respecto a “sinergismo” y “modificación del efecto”, por lo que volveremos a esto más adelante en el capítulo.

Inferencia Causal

Observación directa vs. inferencia:

Mucho del conocimiento científico es obtenido a través de la observación directa. La introducción de tecnología para observación en las dimensiones de percepción ópticas, auditivas y químicas, a través de instrumentos como microscopios, rayos x, ultrasonido, exploraciones por resonancia magnética, y análisis bioquímicos han expandido en forma importante nuestras oportunidades para la observación directa y contribuido a avances sustanciales en el conocimiento científico. Por ejemplo, recientemente se otorgó un Premio Nobel por la medición de canales iónicos en las células, un proceso que previamente tenía que ser inferido. Con la observación directa, es posible “ver” la causalidad, sobretodo si se puede manipular el proceso. Así, se ha dicho que los avances en las técnicas de biología molecular han estado convirtiendo la ciencia genética de una de inferencia a una de observación directa.

En general, sin embargo, los desafíos del conocimiento trascienden lo que se puede observar directamente, de manera que la inferencia es un aspecto esencial de la actividad científica. Típicamente no es posible observar todos los aspectos del fenómeno de interés, y esta es la situación de las relaciones que son investigadas por la investigación epidemiológica. Es más, aún la observación involucra inferencia.

Consideremos las dificultades que surgen de la latencia y la inducción. La rapidez con que mejoraba el escorbuto después de que Lind comenzó sus tratamientos fue una gran ayuda para reconocer los efectos de los limones. El período de dos semanas de inducción del sarampión y su contagiosidad

antes de la aparición de los síntomas debe haber sido una barrera para comprender cómo se transmite el sarampión, en algún período. En el momento de las investigaciones de Goldberger, la pelagra se desarrollaba en forma típica unos cuatro meses después del comienzo de la dieta deficiente en niacina. El período de inducción prolongado debe haber hecho que fuera más difícil asociar la causa con el efecto. Por ejemplo, un intervalo de cuatro meses mezclaba la estacionalidad, de manera que los casos eran más frecuentes en primavera y verano (cuando los alimentos se estaban haciendo más disponibles) que en invierno (cuando la enfermedad en realidad se estaba desarrollando.) Hubo épocas en que los que se resistían a aceptar la relación causal entre el tabaco y el cáncer de pulmón señalaron las bajas tasas de cáncer de pulmón en poblaciones con altas tasas de fumadores (por ejemplo, mujeres norteamericanas en la década de los cincuenta) como evidencia contradictoria, no tomando en cuenta el largo intervalo entre el comienzo del hábito de fumar y el desarrollo del cáncer de pulmón.

De manera similar, las enfermedades raras requieren la observación de muchos sujetos, restringiendo en forma importante el nivel de detalle que puede ser observado o examinado. Varias restricciones sobre la medición también se imponen por la necesidad de confiar fundamentalmente en métodos de medición no invasivos.

Visión idealizada del proceso científico

Por razones como las planteadas, un recurso fundamental de la epidemiología hacia la inferencia es a través de:

- Planteo de modelos conceptuales (hipótesis conceptuales);
- Deducción de hipótesis operacionales, específicas; y
- Prueba de las hipótesis operacionales.

Como lo presentan Kleinbaum, Kupper, y Morgenstern, el ciclo del progreso científico procede como sigue:

- Planteo de hipótesis conceptuales ←
 - Deducción de hipótesis de estudio específicas
 - Diseño de estudio y recolección de datos
 - Análisis de datos y conclusiones sobre las hipótesis de estudio
 - Modificación de las hipótesis conceptuales si es necesario →
-

Esta imagen claramente idealizada pone el énfasis adecuadamente sobre la importancia de los modelos conceptuales. Como ha escrito el distinguido historiador Edward Hallett Carr (*What is history*, NY: Knopf, 1968, pág 136) “El mundo del historiador, como el mundo del científico, no es una fotocopia del mundo real, sino un modelo de trabajo que le permite más o menos efectivamente comprenderlo y dominarlo. El historiador destila de la experiencia del pasado, o de cuanta experiencia del pasado le es accesible, la parte que reconoce como que puede tener una explicación e interpretación razonable, y de allí llega a conclusiones que pueden servir de guía para la acción. Un

escritor popular recientemente hablando de los logros de la ciencia, se refiere gráficamente a los procesos de la mente humana como que, ‘hurgando en la mezclanza de los “hechos” observados, selecciona, encaja y encuentra patrones con los hechos observados relevantes, rechazando los irrelevantes, hasta entretejer un tejido lógico y racional de “conocimiento” Leslie Paul: *The annihilation of man*. London: Faber & Faber, 1944, pág. 147.)”

Carr continúa, en un párrafo que se aplica mucho más ampliamente que sólo al razonamiento histórico, “la historia es por lo tanto un proceso de selección en términos de significancia histórica. Para tomar prestada una vez más la frase de Talcott Parson, la historia es ‘un sistema selectivo’ no sólo de las orientaciones cognitivas sino también causales de la realidad. Así como el historiador selecciona del infinito océano de hechos, aquellos que son significativos para su propósito, igual que de la multiplicidad y secuencias de causa y efecto, extrae aquellos, y sólo aquellos, que son históricamente significativos; y el estándar de significación histórica es su capacidad de encajarlos en un patrón de explicación e interpretación racional. Otras secuencias de causa y efecto tienen que ser rechazadas como accidentales, no porque la relación de causa y efecto sea diferente, sino porque la secuencia en sí misma es irrelevante. El historiador no puede hacer nada con ella, no es posible de una interpretación racional, y no tiene significado ni para el pasado ni para el presente.” E.H. Carr, *op.cit.*, pág. 138.) Así en una situación hipotética presentada por Carr (pág. 137) Jones, volviendo de una fiesta en que ha bebido demasiado, en un auto con frenos defectuosos, en una intersección con baja visibilidad atropella y mata a Robinson, que estaba cruzando la calle para comprar cigarrillos, tomaríamos el alcohol, los frenos defectuosos, y la baja visibilidad como causas (y potenciales blancos para acciones preventivas), pero no el hábito de fumar aunque es cierto que si Robinson no hubiera sido un fumador no hubiera sido atropellado esa noche.

Las hipótesis conceptuales surgen del razonamiento inductivo, basado en las observaciones y teorías disponibles, analogías con procesos ya conocidos, y así sucesivamente. Por ejemplo, los efectos de fumar pasivamente sobre el cáncer de pulmón y de los anticonceptivos orales sobre los tejidos sensibles a los estrógenos. Los conocimientos existentes pueden ser compatibles con más de un modelo alternativo. Por ejemplo, los datos existentes sobre los efectos de la radiación sobre el riesgo de cáncer son compatibles con una relación lineal, en la cual no hay umbral por debajo del cual el riesgo está ausente, o con un modelo curvilíneo en que existe un umbral de riesgo.

A partir de estas hipótesis conceptuales, el razonamiento deductivo puede generar predicciones específicas o hipótesis de estudio, que deben ser verdaderas si el modelo conceptual es correcto. Si estas predicciones o hipótesis de estudio son incompatibles con datos válidos obtenidos de estudios empíricos, entonces el modelo conceptual que dio origen a las predicciones es cuestionado. Esta situación obliga a una re-evaluación o modificación de las hipótesis conceptuales y establece la base para que avancen los conocimientos.

Karl Popper – el poder de la falsificación:

Este aspecto del proceso de la investigación científica ha sido resaltado por el filósofo Karl Popper. En la conceptualización de Popper, la falsificación de hipótesis parece proveer más información que la corroboración de una hipótesis. Pueden haber innumerables conjuntos de datos que son consistentes con una falsa hipótesis. Un solo ejemplo contrario, sin embargo, obliga a una modificación. Por lo tanto, en la opinión de Popper, los estudios deben intentar rechazar, más que

confirmar, las hipótesis en estudio. Una hipótesis que ha sobrevivido numerosos intentos de rechazo gana más fuerza que una que ha sido corroborada en forma repetida.

Aunque el modelo de Popper es atractivo, ¿qué tan bien describe como la ciencia en realidad procede? Un problema con este proceso ordenado de pruebas de inducción-deducción requiere un cuerpo de conocimientos muy importante a partir del cual formar los conceptos y deducciones. Particularmente en las primeras etapas de la investigación de un área, hay típicamente una necesidad de investigaciones descriptivas para generar un cuerpo de datos que pueden dar una dirección al pensamiento sobre los temas fundamentales y provee una base para el razonamiento inductivo. Más serio es el hecho de que en la investigación epidemiológica, un resultado negativo (hallazgo de no-asociación) a menudo no puede rechazar la hipótesis original por las múltiples fuentes de sesgo que influyen enmascarando las asociaciones subyacentes.

Un punto adicional en que la progresión ordenada descrita anteriormente no es adecuada es en aquella situación en que los modelos conceptuales existentes han resultado insuficientes pero no se han presentado nuevos modelos para quebrar el estancamiento. En física, por ejemplo, la teoría de la relatividad de Einstein – una re-conceptualización de los fenómenos físicos – quebró un impasse que había sido alcanzado en la última parte del siglo XIX, y abrió los caminos para avances dramáticos en el conocimiento. Las investigaciones de Goldberger sobre pelagra muestran un ejemplo importante pero menos dramático del rol de la re-conceptualización en el estudio de una enfermedad específica. De manera que es importante mantener en mente que los avances en los conocimientos pueden provenir de una cuidadosa observación, una descripción minuciosa, y pensamiento creativo – aunque en muchos casos el pensamiento procede a través del planteo implícito de hipótesis y su prueba ante los conocimientos disponibles. De hecho, aún el proceso de la observación directa involucra paradigmas que guían nuestra observación e interpretación.

Según D.C. Stove (“Karl Popper & the Jazz Age”), la filosofía de la ciencia de Popper puede ser comprendida sólo en referencia a las circunstancias sociales de sus orígenes (Viena en los años posteriores a la Primera Guerra Mundial.) En la opinión de Stove, la filosofía de Popper se basa en la inversión de las nociones tradicionales de ciencia y filosofía. Tradicionalmente, las propuestas en la ciencia son verificables. Para Popper, se distinguen por ser falsificables. El método de la ciencia ha sido considerado como esencialmente inductivo. Popper mantiene que es fundamentalmente deductivo. Para muchos, la esencia de la ciencia es la precaución: Popper dice que la audacia es la esencia de la ciencia. La ciencia se supone que debía ser distinguida de las adivinaciones y la opinión de todos los días por el hecho de que sus conclusiones son certeras o por lo menos tienen una amplia preponderancia de probabilidad a su favor; Popper diría que las conclusiones científicas nunca son más que adivinanzas, hipótesis, conjeturas, y que ninguna teoría se hace más probable. Por razones históricas, según Stove, la filosofía de la ciencia de Popper fue ampliamente aceptada por el público y la comunidad científica. La posibilidad de que una verdadera relación pase desapercibida, particularmente en la epidemiología, donde es imposible controlar muchas fuentes de influencias extrañas, hace difícil rechazar una hipótesis epidemiológica y por lo tanto limita la aplicación del modelo de Popper. (ver la bibliografía para otros puntos de vista.)

“Sentido común”:

Un modelo alternativo del progreso científico es el del “sentido común”, un fenómeno de creciente interés para los investigadores de la inteligencia artificial. Consideremos la siguiente situación (Judea Pearl, Cognitive Systems Laboratory, UCLA, como se describe en M. Mitchell Waldrop, “Causality, Structure, and Common Sense,” *Science* 11 Setiembre 1987; 237:1297-1299):

Sales afuera en la mañana y observas que el césped está mojado.

La inferencia obvia es que llovió durante la noche.

Sin embargo, supongamos que ahora te enteras que alguien dejó prendida la regadera del jardín durante toda la noche. De golpe tu confianza en la lluvia disminuye considerablemente – al enterarte de un nuevo hecho, retiras tu conclusión original.

Según las presentaciones en la Asociación Americana para la Inteligencia Artificial de julio de 1987 (relatado en el artículo de Waldrop), este tipo de vaivén lógico (“razonamiento no monotónico” en la comunidad de inteligencia artificial) es el paradigma del sentido común. También es una violación flagrante de la teoría convencional de la lógica (basado en los axiomas, teoremas, prueba de teoremas.) Pero es típico del tipo de juicio bajo la incertidumbre que caracteriza tanto a los expertos humanos como a los sistemas expertos basados en computadoras. En el sentido común, las causas compiten, la evidencia coopera. Cuantos más datos tenemos para apoyar una hipótesis dada, más confianza tendremos de que la hipótesis es verdadera.

Inferencia estadística e inferencia causal

Inferencia estadística no es lo mismo que inferencia causal, aunque hay un paralelismo en el propio proceso inferencial, y la inferencia estadística se emplea generalmente en la evaluación de datos para su uso en la inferencia causal. En la inferencia estadística, los datos de una muestra de observaciones se usan para realizar inferencias sobre la población de la cual se supone que provienen. Un modelo estadístico, expresado en una hipótesis nula (H_0), es “probada” con los datos. Basándose en los datos, el modelo estadístico se acepta o se rechaza como explicación adecuada de los datos. El rechazo es un pronunciamiento más fuerte y habitualmente se basa en criterios más estrictos (un nivel de significancia del 5% significa que los resultados tan fuertes como los observados ocurrirían por azar sólo el 5% de las veces, mientras que un nivel típico de potencia estadística de 80% significa que una relación verdadera no aparentará ser “significativa” un 20% de las veces.)

Pero la exclusión de una explicación basada en el azar no establece la causalidad, dado que hay muchas otras posibles razones no causales para que exista una asociación. Se concibe que la asociación refleje algunas particularidades del grupo de estudio, problemas con la medición de la enfermedad o la exposición, o los efectos de algún otro factor que pueda afectar tanto la enfermedad COMO la causa putativa. De hecho, el factor de riesgo putativo pueda haber ocurrido DESPUES de (aún como resultado de) la enfermedad. En la inferencia causal, uno examina la estructura y los resultados de muchas investigaciones en un intento de evaluar y, si fuera posible, eliminar todas las posibles razones no causales para las asociaciones observadas.

Influencia del conocimiento y de los paradigmas

Dado que la inferencia causal es un proceso de razonamiento, está condicionada por lo que se cree que es verdad y por los conceptos prevalentes sobre la enfermedad. Estos conceptos se basan en el conocimiento existente en el momento, además de la ignorancia y las creencias erróneas.

Consideremos el caso de los agentes microbianos. Los Postulados de Henle-Koch (1884) en la implicancia de las bacterias como causa de enfermedad sostenían que:

1. El parásito (término original) debía estar presente en todas las personas que tenían la enfermedad;
2. El parásito no puede ocurrir nunca en personas sanas;
3. El parásito puede ser aislado, cultivado y capaz de pasar la enfermedad a otros

Ha sido un modelo útil para enfermedades como el ántrax, la tuberculosis, y el tétanos. Pero estos postulados no son adecuados para muchas otras enfermedades, en especial las virales, porque (Rivers, 1937; Evans 1978):

1. La aparición de la enfermedad puede requerir de co-factores.
2. Los virus no pueden ser cultivados como las bacterias porque los virus requieren células vivientes en donde crecer.
3. Los virus patógenos pueden estar presentes sin enfermedad clínica (infecciones subclínicas, estados portadores.)

Cuando los patógenos no son tan tóxicos o virulentos para que su presencia desencadene siempre la enfermedad, entonces tenemos que considerar factores múltiples y una “red” de causalidad.

Criterios para la inferencia causal en epidemiología

Los criterios para la inferencia causal se tornaron un tema de importancia y de controversia con el establecimiento de la Primer Comisión de Asesoramiento al Cirujano General de EEUU sobre las Consecuencias para la Salud del Hábito de fumar. En su informe de 1964, la Comisión presentó una lista de “criterios epidemiológicos de causalidad” que Sir Austin Bradford Hill más tarde elaboró en su clásico Discurso Presidencial en la recién formada Sección de Medicina Ocupacional de la Sociedad Real (Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Medicine* 1965;58:295-300.) Los criterios de Hill son ampliamente reconocidos como base para inferir causalidad.

Las preguntas básicas subyacentes son:

1. ¿Será la asociación real o será un artefacto?
2. ¿Será la asociación secundaria a una “verdadera” causa?

Los criterios de Bradford Hill

1. Fuerza de la asociación – Cuanto más fuerte la asociación menor la posibilidad de que esté simplemente reflejando la influencia de algún otro factor etiológico. Este criterio incluye la consideración de la precisión estadística (influencia mínima del azar) y el rigor metodológico de los estudios existentes con respecto al sesgo (de selección, de información y confusión.)
2. Consistencia – replicación de los hallazgos por distintos investigadores, en diferentes momentos, en diferentes lugares, con diferentes métodos y la capacidad de explicar en forma convincente los distintos resultados.
3. Especificidad de la asociación – Existe una relación inherente entre la especificidad y la fuerza en el sentido que cuanto más precisamente estén definidas la enfermedad y la exposición, más fuerte debería ser la relación observada. Pero el hecho de que un agente contribuye a múltiples enfermedades no es evidencia en contra de su participación en ninguna enfermedad en particular.
4. Temporalidad – la capacidad de establecer que la causa putativa de hecho precedió en el tiempo el efecto esperado.
5. Gradiente biológico – cambio incremental en las tasas de enfermedad junto a los cambios correspondientes en la exposición. La verificación de una relación dosis respuesta consistente con el modelo conceptual hipotético.
6. Plausibilidad – estamos mucho más dispuestos a aceptar una relación que es consistente con nuestros conocimientos generales y creencias. Obviamente esta tendencia tiene escollos, pero a menudo nos sirve nuestro sentido común.
7. Coherencia – ¿qué tan bien coinciden todas las observaciones con el modelo hipotético para formar una imagen coherente?
8. Experimento – la demostración de que bajo condiciones controladas los cambios en la exposición producen cambios en el daño es de gran valor, algunos dirían que indispensable, para inferir causalidad.
9. Analogía – estamos más dispuestos a aceptar argumentos que se asemejen a otros que ya aceptamos.

Fuerza de la asociación

- Un exceso pronunciado de la enfermedad asociado con la exposición.
- La magnitud de la razón de la incidencia en los expuestos a la incidencia en los no expuestos.
- ¿Qué tan fuerte es “fuerte”? En general:

Riesgo relativo	"Significado"
1.1-1.3	Débil
1.4-1.7	Leve
1.8-3.0	Moderado
3-8	Fuerte
8-16	Muy Fuerte
16-40	Dramático
40+	Abrumador

Las asociaciones fuertes tienen menos probabilidad de ser el resultado de otros factores etiológico que las asociaciones débiles.

Ej., Fumar y cáncer de pulmón; fumar y ECC.

Consistencia

La asociación ha sido “repetidamente observada por diferentes personas, en diferentes lugares, circunstancias y momentos.” La consistencia ayuda a cuidarse de asociaciones que surgen por error o artefacto. Pero los resultados consistentemente observados no están necesariamente libres de sesgo, especialmente cuando se trata de un pequeño número de estudios, y los resultados en diferentes poblaciones pueden ser distintos si las relaciones causales son influidas por la presencia de variables modificadoras.

Especificidad

La relación entre la exposición y la enfermedad es específica de muchas maneras – una enfermedad específica es relacionada con una exposición específica, tipos específicos de exposiciones son más efectivas, etc. Hay una relación íntima entre especificidad y fuerza en el sentido de que cuanto más precisa la definición de la enfermedad y de la exposición, más fuerte debe ser el riesgo relativo observado.

p.ej., Schildkraut y Thompson (*Am J Epidemiol* 1988; 128:456) razonaron que la agregación familiar que observaron para el cáncer de ovario era improbable que se debiera a un sesgo de información familiar por la especificidad de la relación, por el hecho de que en las diferencias de la historia familiar entre casos y controles (a) involucraban enfermedad maligna pero no borderline y (b) eran mayores para el cáncer de ovario que para otros cánceres

Pero el hecho de que un agente contribuye a múltiples enfermedades no es evidencia en contra de su papel en ninguna enfermedad. Por ejemplo, el humo de cigarrillo causa muchas enfermedades.

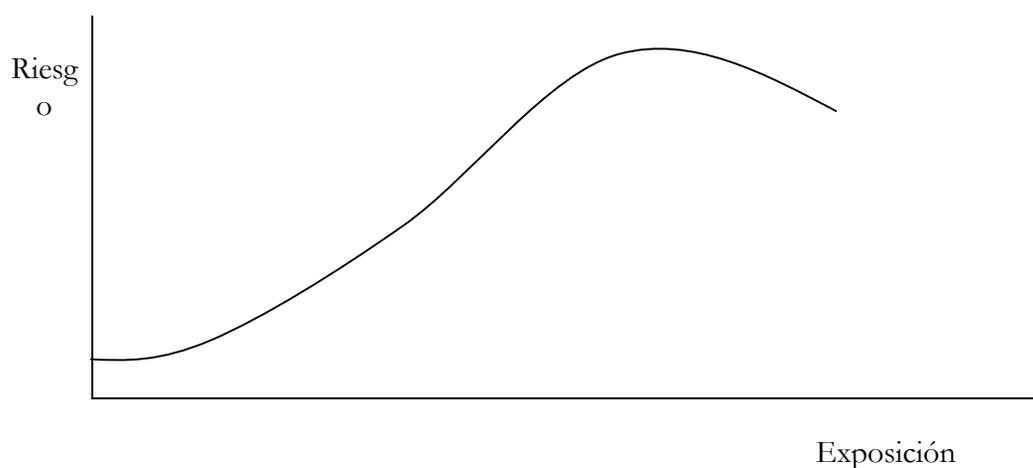
Temporalidad

Primero la exposición, luego la enfermedad.

A veces es difícil documentar la secuencia, especialmente si hay un período largo entre la exposición y la enfermedad, enfermedad subclínica, exposición (p.ej., tratamiento) desencadenada por una manifestación temprana de la enfermedad.

Gradiente biológico

La verificación de una relación dosis respuesta consistente con el modelo conceptual hipotético.



Necesidad de considerar los efectos de umbral y de saturación, características de la exposición.

[Ver Noel Weiss, Infiriendo relaciones causales (Inferring causal relationships), *Am J Epidemiol* 1981; 113:487.]

Plausibilidad

¿La asociación tiene sentido desde el punto de vista biológico?

Ejs., estrógenos y cáncer de endometrio, estrógenos y cáncer de mama, anticonceptivos orales y cáncer de mama

Coherencia

¿La interpretación causal concuerda con los hechos conocidos de la historia natural y la biología de la enfermedad, incluyendo el conocimiento sobre las distribuciones de la exposición y la enfermedad (por lugar, persona y tiempo) y los resultados de experimentos de laboratorio? ¿Entran todas las piezas en su lugar?

(Para un ejemplo exquisito de la evaluación de la coherencia, ver Cornfield, Jerome, William Haenszel, E. Cuyler Hammond, Abraham M. Lilienfeld, Michael B. Shimkin, and Ernest L. Wynder. Fumar y el cáncer de pulmón: evidencia reciente y una discusión de algunos problemas [Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions.] *J Nat Cancer Inst* 1959;22:173–203.)

Evidencia experimental

Ciertos tipos de diseños de estudio pueden presentar evidencia más convincente que otros tipos de diseños de estudio. Estudios de intervención dan mayor apoyo, especialmente cuando la exposición puede ser asignada al azar. Dado que no es ético y/o práctico asignar muchas de las exposiciones que los epidemiólogos estudian, una posible alternativa es quitar la exposición y ver si la enfermedad disminuye, salvo que el proceso causal sea considerada irreversible.

Ej., pelagra, escorbuto, HDP, LRC-CPPT, MRFT.

Analogía

¿Ha habido situaciones similares en el pasado? (p.ej., rubéola, talidomida durante el embarazo)

Salvo la temporalidad, ningún criterio es absoluto, dado que las asociaciones causales pueden ser débiles, relativamente no específicos, inconsistentemente observados, y en conflicto con los conocimientos biológicos prevalentes. Pero cada criterio que se cumple apoya nuestra seguridad para caracterizar un factor como causal. [ver también los comentarios de Hill sobre pruebas de significancia estadística.]

Varios criterios (por ejemplo, coherencia, gradiente biológico, especificidad, y tal vez, fuerza) pueden ser reformulados en términos de un tema más general de consistencia de los datos observados con un modelo etiológico (habitualmente biológico) hipotético. Por ejemplo, un gradiente biológico puede no ser monotónico, como en el caso de altas dosis de radiación que pueden llevar a la muerte celular y por lo tanto menores probabilidades de desarrollo de tumores. De igual manera, la especificidad se aplica en ciertas situaciones pero no en otras, dependiendo de los procesos fisiopatológicos planteados hipotéticamente.

Búsqueda de causa versus toma de decisiones

La inferencia causal es de fundamental importancia para el avance de los conocimientos científicos. La postura de Popper es que al final, toda teoría es tentativa. Cualquier teoría puede ser potencialmente desechada por datos incompatibles que no pueden en sí mismos ser cuestionados. De manera que en opinión de muchos, los conocimientos científicos avanzan a través de los intentos de rechazar las teorías existentes.

Sin embargo, al considerar temas de inferencia causal en epidemiología, es útil distinguir entre la inferencia dirigida a establecer una etiología y la inferencia dirigida a tomar una decisión de actuar o no actuar. La posición de Popper tiene menos aplicabilidad en la inferencia causal en apoyo de la

toma de decisiones, por la importancia de las acciones oportunas. Aunque las decisiones individuales y colectivas a menudo se realizan basadas en consideraciones distintas al conocimiento científico, y aún sin datos causales válidos, la inferencia causal es fundamental para la toma de decisiones. Es más, los juicios de causalidad – en última instancia pronunciados por autoridades gubernamentales y el público en general – son una base crítica para la resolución de temas controvertidos, p.ej. restricciones sobre productos como tabaco, sacarina, café, anticonceptivos orales, armas de fuego, control de contaminación ambiental, etc. Aquellos que quieren actuar pueden citar las palabras de Hill:

Todo trabajo científico es incompleto - sea observacional o experimental. Todo trabajo científico tiene posibilidades de ser alterado o modificado por el avance de los conocimientos. Eso no nos da la libertad de ignorar los conocimientos que ya poseemos, o de posponer las acciones que parecen requerir en el momento oportuno.

A.B. Hill, The environment and causation, p. 300

Conceptos paralelos en la inferencia epidemiológica y el proceso legal

Uno puede realizar una analogía muy interesante entre el proceso de toma de decisiones en epidemiología y el proceso legal. En ambos procesos, se debe llegar a una decisión sobre los hechos basándose en la evidencia disponible. En ausencia de la verdad (p.ej., demostración matemática), ambos enfoques ponen énfasis en la integridad del proceso de recolección y presentación de la información, representación adecuada de opiniones competitivas, reglas de evidencia, estándares de seguridad para diversas consecuencias posibles. Ambas áreas hacen hincapié en protegerse mediante procedimientos (metodológicos), dado que los hechos en una situación dada generalmente se establecen sólo como hallazgos de un proceso de investigación adecuado. De igual manera, es importante tanto para la epidemiología como para la ley no sólo que se haga justicia (i.e., procedimientos /metodología adecuadas) sino que además sea apreciada su ejecución. En la ley, las instrucciones para el jurado con determinada estructura proveen los fundamentos para que el jurado evalúe la evidencia. En forma similar, la epidemiología tiene criterios para la inferencia causal.

Las reglas legales de evidencia ofrecen varios paralelismos con el enfoque epidemiológico de evaluación de la evidencia y la inferencia causal. En ambos sistemas, la confiabilidad de la información (datos) es de fundamental importancia. Algunos ejemplos son:

- La Regla del relato: la evidencia no se admite si se basa en algo relatado y no en la observación directa.

Ejemplo: Si el médico testifica que el paciente dijo que estaba conduciendo del lado equivocado de la calzada, el testimonio es evidencia de relato y por lo tanto no admisible. El médico no vio al paciente conduciendo del lado equivocado de la calzada.

Hay excepciones: fuentes oficiales de gobierno, registros de negocios obtenidas durante el curso regular de las negociaciones (sin un juicio en mente), otros registros realizados en forma rutinaria son admitidos como evidencia.

- Estatuto del fallecido: el testimonio sobre conversaciones con una persona ahora fallecida no es admisible (porque él/ ella no puede responder.)

Tanto en la ley como en la epidemiología, hay una relación entre la severidad de una acción y el nivel de evidencia requerido para esa acción. Algunos ejemplos que se refieren a búsquedas, incautaciones y juicios:

- Para emitir una orden de cateo, el magistrado debe estar convencido de que hay una sospecha razonable de que se encontrará el objeto de la búsqueda.
- Para emitir una orden de arresto, el magistrado debe encontrar que hay una causa probable de que la persona ha cometido un crimen.
- Para que un oficial de policía arreste a un individuo sin una orden, debe tener una causa razonable para creer que un crimen es inminente o se acaba de cometer.
- Para formular cargos, el gran jurado debe encontrar que hay un caso prima facie de que el individuo cometió de hecho el crimen.
- Para tomar una decisión en contra del demandado en un juicio civil, el juez o el jurado deben hallar una “preponderancia de la evidencia”.
- Para procesar al acusado en un juicio penal, el jurado debe encontrar que la evidencia establece su culpabilidad “más allá de la duda razonable”.
- Para un veredicto de culpable basado totalmente en evidencia circunstancial, el jurado debe estar satisfecho de que se han excluido todas las hipótesis razonables menos la culpabilidad. (Si hay alguna evidencia real, el requerimiento no es tan estricto.)

(En Escocia, existe el veredicto de “no probado”, que tiene paralelo en los “juicios” epidemiológicos.)

Tanto en la ley como en la epidemiología, los hechos en un caso particular cualquiera tienen mucha importancia en la decisión, y la decisión también se ve influida tomando en consideración:

- Cuán imperativo es actuar
- Cuán inminente es un posible daño
- Cuán serio es el daño potencial

Generalmente es mejor errar hacia el lado de la seguridad aunque en material de leyes eso siempre se mantiene implícito, nunca se da como razón explícita.)

Bibliografía

Buck, Carol. Popper's philosophy for epidemiologists. *Intl J Epidemiol* 1975; 4:159-168.

Dubos, Rene. *Man adapting*. New Haven CT, Yale University, 1965.

Evans AS. Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture. *Am J Epidemiol* 1978;108:249-258. See also his book of the same title, NY, Plenum, 1993.

Faust, David; Jay Ziskin. The expert witness in psychology and psychiatry. *Science* 1988; 241:31-35.

Ginzburg, Harold M. Use and misuse of epidemiologic data in the courtroom: defining the limits of inferential and particularistic evidence in mass tort litigation. *American Journal of Law & Medicine* 1986; 12 (3-4):423-439.

Hill, Austin Bradford. The environment and disease: association or causation? *Proceedings Royal Society Medicine* 1965;58:295-300. (a classic)

Jacobsen, M. Against Popperized epidemiology. *Intl J Epidemiol* 1976; 5:9-11.

Lave, Lester B.; E.P. Seskin. Epidemiology, causality and public policy. *American Scientist* 1979; 67:178-180.

Maclure, Malcolm. Popperian refutation in epidemiology. *Am J Epidemiol* 1985; 121:343-350.

Pearce, Neil; Douglas Crawford-Brown. Critical discussion in epidemiology: problems with the Popperian approach. *J Clin Epidemiol* 1989 42(3):201-208. Response by Carol Buck: 185-188.

Research Methodology: Strengthening Causal Interpretations of Nonexperimental Data (DHHS Publication No. (PHS)90-3454) - single copies available from the Agency for Health Care Policy and Research. Contains the proceedings of an AHCPR-sponsored (HS05306) conference.

Rothman and Greenland, *Modern Epidemiology*; Rothman, *Modern Epidemiology*. Ch 2.

Rothman, Kenneth, Stephen F. Lanes (eds.) *Causal inference*. Chestnut Hill, MA, Epidemiology Resources Inc. W 61 C374 1988. (Includes four papers from the 1985 Society for Epidemiologic Research symposium, with solicited written criticism and rejoinders.)

Schlesselman, James J. "Proof" of cause and effect in epidemiologic studies. *Preventive Medicine* 1987; 16:195-210 (from a Workshop on Guidelines to the Epidemiology of Weak Associations)

Schlesinger, George. *The intelligibility of nature*. New Jersey, Humanities Press, 1985.

Stove, David. *Popper and after*. Oxford, 1983.

Susser, Mervyn. Judgment and causal inference. Criteria in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 105:1-15, 1973.

Susser, Mervyn. What is a cause and how do we know one? *Am J Epidemiol* 1991; 133:635-648.

Susser, Mervyn. The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology. *Am J Epidemiol* 1986; 124:711-718.

Weed, Douglas L. On the logic of causal inference. *Am J Epidemiol* 1986; 123:965-979 (and correspondence in 1987; 126:155-158).

Weiss, Noel S. Inferring causal relationships. *Am J Epidemiol* 1981; 113:487-