

¿Cómo evaluar artículos de riesgo o causalidad en medicina?

Dr. Antonio Castellanos-Olivares,* Dra. Janeth Rojas-Peñaloza,** Dra. Petra Isidora Vásquez-Márquez***

* Anestesiólogo con Maestría en Ciencias Médicas, Jefe del Servicio de Anestesiología, Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización en Anestesiología, Presidente del Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C.

** Anestesióloga con Diplomado en Epidemiología Clínica.

*** Anestesióloga con Maestría en Investigación Clínica. UMAE Hospital de Especialidades
«Dr. Bernardo Sepúlveda G.» Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

INTRODUCCIÓN

Desde hace varias décadas el personal encargado de la salud se ha preocupado por conocer los diferentes agentes que existen en el medio ambiente y en qué proporción las personas pueden ser afectadas; es decir, cuál es el riesgo de que un agente produzca una enfermedad en el huésped. Pero antes de discutir las características que debe tener la relación entre el supuesto factor de riesgo y el individuo, es necesario definir con claridad el término “riesgo”⁽¹⁾.

“Riesgo” se define como un peligro o contingencia de un daño. Se refiere a la probabilidad de que las personas que han estado expuestas a un agente desarrollen una enfermedad o algún evento desfavorable. Los factores de riesgo pueden ser internos o propios del individuo, como los factores genéticos, o externos, provenientes del medio ambiente, por ejemplo: solventes, contaminantes, microorganismos, etc. La tendencia actual en medicina es identificar tempranamente los factores de riesgo con la finalidad de prevenir o evitar la aparición de las enfermedades. Debido al auge en la difusión de los medios informativos, la población cada día está más enterada del riesgo de contraer tal o cual enfermedad al estar expuesta a posibles agentes nocivos; no es raro que el médico al verse cuestionado tenga que dar una recomendación o tomar una decisión terapéutica, por lo que es necesario que todo el personal involucrado en el cuidado de la salud esté entrenado en la búsqueda de posibles factores de riesgo o algunos agentes causales de enfermedad; a bien que conozca las reglas metodológicas elementales para juzgar adecuadamente la influencia o no

de esos factores y basar sus indicaciones en el conocimiento de asociaciones reales⁽²⁾.

Ahora bien, antes de continuar debemos tener clara la diferencia que existe entre factor de riesgo que predispone al individuo a adquirir la enfermedad y la causa directa que la produce. Aunque la investigación biomédica básica ha tenido un notable desempeño en el descubrimiento de los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad como causas únicas, debemos reconocer que el advenimiento de la epidemiología clínica ha permitido reconocer otros factores menos específicos y más lejanos que generalmente ocurren en las etapas iniciales antes de la enfermedad, y que se conocen como factores de riesgo. Y aun cuando no se conozca la causa o etiología de la enfermedad, el reconocimiento del impacto de dichos factores de riesgo nos puede permitir seleccionar medidas preventivas y terapéuticas efectivas sin que conozcamos a fondo el mecanismo patogénico de una enfermedad, por ejemplo: las medidas profilácticas utilizadas para evitar la propagación de enfermedades infecto-contagiosas como tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sífilis, etcétera⁽³⁾.

Para establecer una relación causa-efecto es indispensable que la posible causa y el efecto estén asociados en tiempo y espacio; sin embargo, no todas las asociaciones son de carácter causal, puede ser únicamente una asociación de artefactos llamados sesgos; para asegurar la relación causal debe existir carencia de sesgos de selección y de errores debidos al azar o factores de confusión.

En medicina clínica, la mayoría de los autores coincide en definir la causa como el mecanismo patogénico subyacente

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

común de la enfermedad. Las causas pueden ser necesarias o suficientes. Se consideran necesarias cuando su presencia es indispensable para el desarrollo del efecto, es decir, en su ausencia la enfermedad no se presenta. Por ejemplo, para que exista lepra, es indispensable la presencia del bacilo de Hansen⁽⁴⁾.

Las causas suficientes son aquellas cuya presencia pre-dispone a la presentación de la enfermedad. Por ejemplo, la desnutrición, el hacinamiento, y la disminución de las defensas inmunológicas son «causas suficientes» para la presentación de tuberculosis si está presente la «causa necesaria» que es el *Mycobacterium tuberculosis*. El establecimiento de las asociaciones causa-efecto entre los eventos clínicos es un proceso gradual que se ubica a lo largo de un eje con dos extremos, uno de ellos muy cercano a la probabilidad de una verdadera relación causal, en el otro extremo estaría el no asociado, y entre ellos una gama de asociaciones más o menos fuerte según lo cercano que se encuentren a cada uno de esos extremos.

Este proceso se facilita en los casos de enfermedades de causa única, por ejemplo, las enfermedades infecciosas donde podemos aplicar los postulados que en 1882 describió Robert Koch para demostrar que el bacilo que lleva su nombre era el causante de la tuberculosis: presencia del microorganismo en todos los casos de la enfermedad; aislamiento y desarrollo del mismo en un medio de cultivo puro. Al ser inoculado en un animal susceptible debe producir la misma enfermedad y finalmente, debe ser recuperado del huésped en el que se presentó la enfermedad. En las enfermedades donde existe una etiología multifactorial, es difícil establecer una relación causa-efecto de manera adecuada, por lo que en 1965 Sir Bradford Austin Hill propuso los siguientes criterios para utilizarlos como guía para juzgar si un determinado factor puede considerarse causa de alguna patología⁽⁵⁻⁷⁾:

1. ¿La evidencia proviene de un experimento real en humanos?

En los estudios experimentales de grupos, individuos idénticos, asignados por sorteo, estarán expuestos o no al factor causal imputado y se seguirán de manera prospectiva para registrar la presentación del evento de interés. Aunque la evidencia causal es considerada como la más sólida que se pueda obtener, no sería ético realizar un ensayo aleatorio para determinar una etiología.

Con un diseño metodológico de cohortes la evidencia sobre la causalidad no es tan grande como la generada en un estudio aleatorio, pero le sigue en solidez.

El estudio de casos y controles es un estudio observacional, por lo que debe tomarse con cautela y desconfianza para no malinterpretar los resultados, en vista de que la dirección del seguimiento es de carácter retrospectivo está muy propenso a sesgos.

En la serie de casos el investigador simplemente informa de una serie de sucesos. Al no existir un grupo comparativo

es probable que se concluya que probablemente exista alguna relación, pero no necesariamente, por lo que puede generar interpretaciones erróneas.

2. ¿Es la relación temporal correcta?

Para que esto ocurra es indispensable que la causa preceda a la presentación del evento, y aun cuando es absolutamente necesaria para apoyar una relación causal su sola presencia es un dato débil de causalidad.

3. ¿Existe un gradiente dosis-respuesta?

Es decir que el incremento en la exposición se asocia con un aumento en la magnitud de la enfermedad o en la gravedad de la misma, por ejemplo: se ha visto que cuando se asocia con los estrógenos conjugados con cáncer de endometrio, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de endometrio se elevó de 5.6 entre quienes utilizaron la droga por menos de 5 años, a 7.5 entre quienes lo hicieron entre 5 y 6.9 años y finalmente a 13.9 en aquellas mujeres que tomaron estrógenos conjugados por siete o más años.

4. ¿Es la asociación consistente de estudio a estudio?

Se considera que existe este criterio cuando la asociación es reproducida por otros investigadores utilizando estrategias metodológicas diferentes y en diversos lugares.

5. ¿Tiene la asociación sentido desde el punto de vista biológico?

Se refiere a la concordancia existente de la asociación con el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad existente a la fecha.

6. ¿Tiene la asociación sentido, desde el punto de vista epidemiológico?

Se cumple cuando los resultados del artículo concuerdan con nuestro entendimiento actual de la distribución de las causas y eventos en los humanos.

7. ¿Es la asociación específica?

Esto se reconoce cuando la exposición al agente causal genera un solo efecto y se considera que es un argumento de gran peso que fortalece la relación causal.

8. ¿Existe reversibilidad de la asociación?

Se explica cuando la eliminación del agente nocivo produce una disminución o desaparición del efecto.

9. ¿Es la asociación de causalidad análoga a otra, previamente demostrada?

Este criterio se refiere al parecido que tenga una asociación con otra previamente demostrada. Ej. La analogía entre la relación de Ca de escroto en los deshollinadores de chimeneas encontrada antes; contra el Ca de pulmón, ahora; en la gente que inhala humo de tabaco.

10. ¿Es la asociación sólida?

Se refiere a la magnitud de la diferencia en la frecuencia del evento de interés entre los expuestos y los no expuestos a la causa imputada. Mide el grado de asociación entre la enfermedad y el posible factor de riesgo. Existen varias estrategias para medir qué tan sólida es una asociación. En los diseños

prospectivos como el ensayo clínico controlado y el estudio de cohortes, es posible calcular el riesgo relativo, también conocido como razón de incidencias, es decir, la incidencia de los sujetos expuestos al posible factor de riesgo, entre la incidencia de los no expuestos a ese factor. Dicho cálculo se hace utilizando la siguiente fórmula:

$$RR = \frac{a/a + b}{c/c + d}$$

En los estudios de casos y controles se realiza la estimación indirecta del riesgo relativo, también denominada razón de momios o razón de productos cruzados, o sea la probabilidad de que ocurra un evento contra la probabilidad de que no ocurra. La razón de momios se obtiene a través de la fórmula siguiente: $RM = ad/bc$

El riesgo atribuible o diferencia de riesgos permite conocer la cantidad de la enfermedad que puede ser atribuida al factor de riesgo en particular, e indirectamente con este valor podemos medir el efecto benéfico que tendría en la población la eliminación de este factor; se obtiene con la siguiente fórmula⁽⁸⁻¹⁰⁾:

$$RA = a/a + b - b/c + d$$

Es conveniente enfatizar que las estimaciones de riesgo son medidas de probabilidad y para calcularlos es indispensable construir una tabla de 2 x 2 de la siguiente manera:

	Resultado	Resultado
	Enfermedad Sí	Enfermedad No
Expuestos	Sujetos expuestos que desarrollaron la enfermedad a	Sujetos expuestos que no desarrollaron la enfermedad b
No expuestos	Sujetos no expuestos que desarrollaron la enfermedad c	Sujetos no expuestos que no desarrollaron la enfermedad d

En el Servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, se realizó un ensayo clínico controlado para conocer la asociación entre atelectasia postoperatoria y anestesia general inhalatoria con halotano (AGIH), utilizando como grupo control la anestesia general intravenosa con propofol (AGIP), a través de una tabla de números aleatorios se asignaron los pacientes a los grupos de estudio, obteniendo los siguientes resultados.

Atelectasia		
Sí	No	
15	42	57
6	51	57
21	93	114

$$RR = \frac{a/a + b}{b/c + d}$$

$$RR = \frac{15/57}{6/57}$$

$$RR = \frac{26.31}{10.52}$$

$$RR = 2.5$$

Esto significa que el riesgo de desarrollar atelectasia postoperatoria es de 2.5 veces mayor con anestesia inhalatoria con halotano que con anestesia intravenosa con propofol.

En otro estudio se buscó la asociación entre cáncer de endometrio e ingesta de estrógenos, se diseñó un estudio de casos y controles donde los casos fueron 183 mujeres con CA de endometrio y los controles fueron otras 183 mujeres de características similares pero sin CA de endometrio, el antecedente de ingesta de estrógenos quedó distribuido de la siguiente manera:

Cáncer de endometrio	
Sí	No
55	19
128	164
183	183

$$RM = \frac{a*d}{b*c}$$

$$RM = \frac{55*164}{19*128}$$

$$RM = \frac{9,020}{2,432}$$

$$RM = 3.7$$

Esto significa que las mujeres con ingesta de estrógenos tienen 3.7 veces más probabilidades de desarrollar cáncer de endometrio.

REFERENCIAS

1. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology. The essentials. 4a ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2015: pp. 92-110.
2. Peña B. La evaluación preoperatoria con riesgo anestésico. Rev Colomb Anesthesiol. 2007;35:97-99.
3. How to read clinical journals: IV. To determine etiology or causation. Can Med Assoc J. 1981;124:985-990.
4. Rothman JK. Epidemiología moderna. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1: pp. 11-27.
5. Greenberg SR, Daniels RS, Eley WJ, Flanders DW, Boring RJ. Epidemiología médica. México: El Manual Moderno; 1995: pp. 19-33.
6. Vargas VF. Causalidad. En: Moreno A, Cano V, García R. Epidemiología clínica. 3a ed. México: McGraw Hill; 2015: pp. 131-142.
7. Calero JR. Método epidemiológico y salud de la comunidad. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1989: pp. 69-102.
8. Rigau-Pérez JG. Traducción del término "odds ratio". Gac Sanit. 1990;16:35.
9. Roizen MF, Fleisher LA. Implicaciones anestésicas de las enfermedades concurrentes. En: Miller Anestesia. 6ta ed. España: Editorial Elsevier; 2005: pp. 1060-1076.
10. Reich DL, Fischer GW. Perioperative interventions to modify risk of morbidity and mortality. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;11:224-230.