



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Trabajo de Fin de Máster

Aproximación al análisis de las relaciones causales en las ciencias de la salud

Autor: M^a Dolores Santos Buelga

Tutor: Dra. Obdulia Torres González

Facultad de Filosofía de la Universidad de Salamanca

Convocatoria: julio-2018

Máster Interuniversitario en Lógica y Filosofía de la Ciencia.



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



**Universidad
de La Laguna**



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Universidad de Valladolid

Aproximación al análisis de las relaciones causales en las ciencias de la salud

Santos Buelga, M^a Dolores

Máster interuniversitario en Lógica y Filosofía de la Ciencia. Universidad de Salamanca

Resumen

Un adecuado análisis de la causalidad adquiere particular relevancia en áreas de conocimiento en las que son necesarios grados de confianza elevados a la hora de adoptar decisiones frente a ciertos problemas/conflictos sociales, económicos o sanitarios.

Una revisión de la investigación publicada sobre causalidad en el ámbito de la salud pública en las últimas décadas revela que en la mayoría de los escenarios planteados en las ciencias de la salud, las relaciones causa-efecto no son deterministas, ni absolutamente ciertas y completas, a lo que se suma el hecho de que en el caso de muchas disciplinas biomédicas, como la epidemiología o la farmacovigilancia, no es posible realizar experimentos para aislar el factor causal de interés (manteniendo todas las condiciones iguales y asegurando la restricción *ceteris paribus*), lo que incrementa la complejidad del análisis causal.

Quizá por ello, la mayoría de epidemiólogos prefieren hablar de determinantes, exposiciones y factores de riesgo y categorizan las causas de forma descriptiva sin enfrentar los problemas de la definición de causa, a pesar de que muchos son conscientes de la trascendencia que puede tener sobre las intervenciones sanitarias la adopción de una definición determinada de causalidad, que razonablemente debería ser la de mayor utilidad.

Abstract

A suitable analysis of causality acquires a particular relevance in areas of knowledge in which high degrees of confidence are required when making decisions regarding certain social, economic or health issues.

*A review of published research on causality in the field of public health in recent decades reveals that in most of the scenarios posed in the health sciences, cause-effect relationships are not deterministic, nor absolutely certain and complete, to which is added the fact that in many biomedical disciplines, such as epidemiology or pharmacovigilance, it is not possible to carry out experiments to isolate the causal factor of interest (keeping all the conditions unchanged and thus ensuring the *ceteris paribus* restriction), which increases the complexity of the causal analysis.*

Perhaps for this reason, most epidemiologists prefer to talk about determinants, exposures and risk factors and they categorize the causes in a descriptive way without facing the problems of definition of cause, although many are aware of the transcendence that can have on the health interventions the adoption of a specific definition of causality, which reasonably should be the most useful.

Palabras clave: Causa, causalidad, epidemiología, modelos causales

Keywords: Cause, causality/causation, epidemiology, causal models

CONTENIDO

Introducción	4
La causalidad en la actualidad	5
Metodología	8
Discusión.....	9
Causalidad en las ciencias de la salud	9
Farmacovigilancia	9
Epidemiología.....	11
Teorías y criterios de causalidad en salud pública	11
Definiciones y modelos.....	11
Comentarios sobre los modelos de causalidad en epidemiología.....	14
Criterios de Hill.....	19
Criterios conceptuales	24
Criterios confirmacionales.....	25
Criterios operacionales.....	26
Conclusión	26
Referencias	28
Anexo: Declaración de integridad intelectual	30

Introducción

En el fundamento de la ciencia en general, y de cada ciencia en particular, subyace la idea de que algunos hechos dan lugar a otros y de que todos los procesos y cambios observados dependen de alguna causa; así, la relación causal se convierte en un concepto fundamental en la estructura básica de la ciencia, ya que la predicción de eventos futuros tomando como base el conocimiento de hechos pasados, se cita con frecuencia entre los objetivos primarios de la ciencia. Al menos dos cuestiones quedan implícitas en estas observaciones: 1) un solo hecho o evento no puede considerarse trascendente en el contexto de la ciencia y la tecnología; 2) lo que hace posible tales predicciones es comprender el tipo de asociación existente entre los eventos observados. De hecho, cuando un investigador hace un análisis predictivo no está haciendo un pronóstico ni tratando de adivinar el futuro, sino determinando una relación causal entre variables, una de las cuestiones más relevantes de la ciencia, pero que resulta particularmente compleja en el caso de disciplinas, como por ejemplo la economía, la epidemiología o la farmacovigilancia, en las que no es posible realizar experimentos para aislar el factor causal de interés, asegurando la restricción *ceteris paribus* (dado que no se realizan ensayos controlados que permitan asegurar que todas las condiciones permanecen iguales).

Un adecuado análisis de las causas adquiere particular relevancia en áreas de conocimiento en las que son necesarios grados de confianza elevados a la hora de adoptar posturas o tomar decisiones frente a ciertos problemas o conflictos sociales, económicos o sanitarios. En este sentido, y a pesar de las limitaciones, la correcta caracterización y cuantificación de las relaciones causales presenta gran aplicabilidad; por ejemplo para administraciones públicas, organizaciones y empresas con grandes volúmenes de negocio (entre ellas multinacionales farmacéuticas), que ven en esta herramienta una forma de eliminar o disminuir la incertidumbre a la hora de elaborar sus estrategias de mercado, o como apoyo a las decisiones clínicas en el contexto de la asistencia sanitaria.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se plantea una revisión de las publicaciones relacionadas con la causalidad en el ámbito de las ciencias de la salud, aparecidas en los últimos años tanto en revistas especializadas en salud pública como en filosofía de la ciencia, analizando el tipo de aproximación más habitual al concepto de causa en este contexto, en concreto en los ámbitos de la epidemiología y la farmacología. En este último campo, el análisis se restringe al marco de la farmacovigilancia, dada su estrecha relación con la epidemiología, entendida como “el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades pero también otros problemas de salud, entre los que se pueden incluir las reacciones adversas y otros daños inducidos por medicamentos¹. Se excluye, por tanto, el análisis de las causas en otros escenarios que se presentan en farmacología en los que existe la posibilidad de llevar a cabo experimentos y realizar ensayos controlados y, en consecuencia, considerar otras aproximaciones al estudio de la causalidad.

¹ Definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017).

La causalidad en la actualidad

Actualmente, los tipos de análisis propuestos de la causalidad se dividen en dos grandes categorías: *reductivista* y *no reductivista*. Los primeros tienden a proporcionar condiciones de verdad para las afirmaciones causales en términos no causales, mientras que los análisis no reductivistas tratan de establecer relaciones sistemáticas entre la causalidad y otros conceptos de interés; relaciones que pueden usarse luego para derivar consecuencias no causales interesantes a partir de afirmaciones causales, incluso cuando las afirmaciones causales no puedan expresarse sin ninguna alusión causal (Hitchcock, 2008).

Entre las aproximaciones al análisis de la causalidad consideradas estándar se encuentran aquellas en las que, en palabras de Hitchcock, las causas son las generadoras de las diferencias por sus efectos, en el sentido de que la causa influye en si el efecto ocurre o no, entre ellas se citan: teorías regularistas, contrafácticas, probabilísticas y teorías intervencionistas o teorías de la manipulabilidad (Beebe, Hitchcock y Menzie, 2009; Hitchcock, 2008)

Aunque los estudios filosóficos sobre la causalidad se remontan a Aristóteles y su teoría de las cuatro causas, fue Hume quien dio relevancia al tema al presentar la denominada Visión Regularista de la Causalidad a través de su famosa definición: «Podemos definir una CAUSA como ‘Un objeto precedente y contiguo a otro, y donde todos los objetos que se asemejan al primero se sitúan en relaciones similares de precedencia y contigüidad a con los objetos que se parecen al último’²». [Traducción libre]

De acuerdo con las teorías regularistas las causas son contiguas a sus efectos, los preceden en el tiempo y son invariablemente seguidas por ellos. Esta concepción de la causalidad presenta numerosos problemas entre ellos: el problema de la dependencia del contexto³, el problema de la causa común⁴ y el problema de la similaridad/ambigüedad⁵ o las generalizaciones accidentales⁶ (Martínez Muñoz,

² En comillas en el original. En Hume, D. A. ([1739] 1978) *Treatise of Human Nature*. Selby-Bigge, L. A. y Nidditch, P. H. eds. Oxford: Clarendon Press p. 170. Citado por Psillos, 2009

³ De acuerdo con los principios humeanos y con las aproximaciones regularistas no es posible inferir racionalmente la existencia de una conexión necesaria entre causa y efecto y todo lo que podemos establecer es que una relación causal es un tipo de sucesión sujeta a una regularidad (caracterizada por la contigüidad, la sucesión temporal y la conjunción constante de las causas y los efectos). (Hume, [1739]/2001 pp. 69-70). Sin embargo, es bastante evidente que este principio de sucesión regular dista mucho de ser universal y es, por el contrario, en gran medida contextual. El ejemplo más citado para ilustrar este problema de la dependencia del contexto es el del encendido de la luz cuando se presiona el interruptor, algo que no sucede cuando hay una mala conexión o no hay electricidad.

⁴ Otra limitación de estas aproximaciones es el problema de la causa común. Cuando un evento produce otros dos eventos, se les denomina efectos de una causa común, de tal forma que los efectos de una causa común van a estar regularmente unidos sin que uno cause el otro. El problema es que el efecto de una causa común puede parecer ser parte de una regularidad son excepciones. Watts (2001) recoge un ejemplo de una asociación estadísticamente significativa entre muerte por ahogamiento y consumo de helados. Es evidente que comer helados no causa muerte por ahogamiento; simplemente, cuando hace calor, más personas comen helado y más personas van a nadar. Aunque hay una relación estadística entre ambas variables, no hay una relación causal entre ellas, lo que existe es una causa común: temperaturas ambientales elevadas. En muchas ocasiones, el problema consiste en distinguir el caso de una relación de conjunción constante que es el resultado de una causa común y el caso de una relación genuina de causa y efecto.

⁵ El problema de la similaridad, también llamado de la ambigüedad, deriva de dos cuestiones: de cómo especificar las pretendidas causas adecuadamente y de cómo establecer la conexión causa-efecto. Admitiendo que causas similares producen efectos similares, la primera cuestión es definir qué se entiende por “similar” y después establecer qué vínculo de la cadena causal desencadena la manifestación del efecto,

1993; Hitchcock, 2008). En las primeras décadas del siglo XX, el auge de la mecánica cuántica abrió nuevas perspectivas a la filosofía de la ciencia, al asumir las implicaciones de la aparición de nuevas teorías científicas que parecen describir un mundo no determinista con descripciones probabilistas que afectan directamente a la noción de causalidad. La idea central ya no es que las causas necesitan ser suficientes para sus efectos, sino que solo necesitan elevar sus probabilidades (Hitchcock, 2008; Martínez Muñoz, 1993). Sin embargo, tampoco este enfoque probabilista está exento de problemas similares a los de la causa común y las generalizaciones accidentales que muestran los anteriores.

En el marco contrafactual, es la presencia o ausencia de la causa en mundos posibles cercanos lo que supone una diferencia en si el efecto ocurre en esos mundos. La idea central está tomada de la jurisprudencia donde las causas (C) son condiciones *sine qua non* para sus efectos (E); es decir cuando C causa E, entonces el condicional contrafactual "si C no hubiera ocurrido, E no habría ocurrido" es verdadero, convirtiéndose entonces el contrafactual en la prueba de la causalidad. Los problemas más notables son su sensibilidad contextual⁷, la asimetría temporal⁸, la transitividad y la preferencia (prevención o anticipación)⁹ (Hitchcock, 2008; Menzies, 2001; Paul, 2009).

Los enfoques de manipulabilidad se basan en la idea de que las causas son medios para producir los efectos. Esto significa que agentes externos pueden aprovechar el vínculo entre la causa y su efecto para producir la manifestación de este. Es decir, los agentes no son meros observadores pasivos, sino que intervienen para provocar eventos que de otro modo no habrían ocurrido. La afirmación paradigmática en las relaciones causales es que la manipulación de una causa dará como resultado la aparición del efecto (Hitchcock, 2008; Woodward, 2001, 2009). Sin embargo, y en palabras de Hitchcock, «esto podría hacer que la explicación de la causalidad sea demasiado antropocéntrica: ¿qué ocurre con las relaciones causales donde no es posible la intervención; por ejemplo, relaciones causales en astrofísica o en el universo primitivo? Si bien la referencia a las acciones de

ya que no es posible obviar el hecho de que una causa puede producir efectos diferentes (ligado al problema del contexto) y viceversa (el mismo efecto puede ser producido por distintas causas).

⁶ Sin duda, la objeción más común a las teorías regularistas es el hecho de que son incapaces de distinguir entre dos cosas diferentes: las relaciones causales verdaderas y las relaciones sistemáticas o regulares pero no causales. En estos últimos casos se cumplen los criterios de regularidad pero no por una razón causal. El verdadero problema es si las teorías regularistas cuentan con los recursos suficientes para demostrar si entre ambas situaciones existe una distinción real

⁷ Véase nota pie número 7

⁸ La asimetría temporal es simplemente una cuestión de definición de que la causa precede a sus efectos y descarta la posibilidad de causalidad hacia atrás en el tiempo, ya que los eventos dependen causalmente de eventos anteriores, pero no de eventos posteriores; es decir, el futuro depende causal y contrafácticamente del presente, mientras que el pasado no.

⁹ Ambos problemas guardan estrecha relación. La transitividad supone que un evento 1 causa un evento 2 en virtud del hecho de que el evento 2 depende causalmente del evento 1, y el evento 2 causa el evento 3 en virtud del hecho de que el evento 3 depende causalmente del evento 2. La causalidad entre sucesos singulares es transitiva pero no las relaciones causales (las correlaciones en general no lo son) y, así la dependencia contrafactual no es transitiva. Por ejemplo, un jugador de fútbol de un equipo amateur contrae mononucleosis (evento 1) y como consecuencia no puede jugar un partido y lo hace su suplente (evento 2), el encuentro de fútbol se disputa (evento 3), pero no puede decir que el evento 1 (mononucleosis) sea la causa del evento 3 (celebración del encuentro)

La preferencia (prevención o anticipación) es la situación que surge cuando un efecto habría sucedido de todos modos, incluso si su causa real no se hubiera producido. El problema con esta situación en el marco del análisis contrafactual de la causalidad es que muestra claramente que la dependencia contrafactual no es realmente necesaria para la causalidad. Por ejemplo, el hecho de que fumar puede ser una causa de cáncer de pulmón, incluso para las personas que lo habrían desarrollado aún sin mostrar hábito tabáquico.

un agente es una heurística útil, es posible caracterizar la noción relevante de intervención sin hacer referencia a los seres humanos u otros agentes. La característica importante de una intervención no es su origen en las intenciones de un agente, sino más bien su estado como causa independiente que anula los mecanismos causales habituales para la producción de C.» (Hitchcock, 2008) [Traducción libre]

Los análisis de causalidad descritos se centran en las relaciones causales entre eventos discretos, pero no son aplicables en el caso de eventos continuos, para los cuales se desarrollaron las teorías de proceso causal con arreglo a criterios estadísticos (probabilidad), a partir de un trabajo de Wesley C. Salmon¹⁰, quien, a su vez, se apoya en las ideas de Russell y Reichenbach (Dowe, 2008; Hitchcock, 2008; Martínez Muñoz, 1993).

La primera impresión que se adquiere al aproximarse al concepto de causalidad es que se trata de un concepto transversal, con aplicación tanto en el campo de la filosofía como de las ciencias sociales y las ciencias naturales, aunque bajo conceptualizaciones que pueden ser muy diferentes e incluso discordantes.

Resulta obvio que, en el caso de las ciencias naturales la aproximación a la idea de causa dependerá de la disciplina en cuestión¹¹. Así, es evidente que la forma de analizar las relaciones causales en biología puede ser muy distinta de la forma en la que se hace en los dominios de la física, la química, la geología o la astronomía. Disciplinas aplicadas de alcance práctico, como pueden ser la ingeniería o, en el caso que nos ocupa, las ciencias de la salud, se aproximan al concepto de causalidad desde otras perspectivas con un enfoque más utilitarista. De hecho, la bibliografía consultada sobre el análisis de las causas en el ámbito sanitario, localizada a través de PubMed[®] y de la Web of Science, pone claramente de manifiesto que los filósofos y los científicos dedicados al estudio de las causas se enfrentan al tema desde perspectivas diferentes. Mientras que aquellos se centran en los principios generales de la causalidad y buscan definiciones, estos tienden a interesarse por casos particulares de relaciones causales y por la construcción de modelos causales.

¹⁰ En Salmon, W. (1984). *Scientific Explanation and the Causal Structure of the World*. Princeton: Princeton University Press. Citado por Dowe, 2008 y Martínez Muñoz, 1993.

¹¹ Aplicable a las cinco grandes ciencias naturales: biología, física, química, geología y la astronomía.

Metodología

Con objeto de caracterizar las teorías, criterios definiciones y patrones relacionados con la causalidad en el ámbito de la salud pública se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, de los siguientes términos MeSH¹²: *causality (causation¹³)*, *epidemiology*, *pharmacovigilance*, *pharmacology* y *clinical trial*. La búsqueda se restringió al periodo comprendido entre 1990 y la actualidad, aunque en aquellos casos en los que la lectura de los artículos seleccionados remitiese a publicaciones previas de especial interés la búsqueda se remontó a los años precisos.

Otros descriptores y límites aplicados para optimizar el acceso a la información, en el caso de que la búsqueda devolviese un número excesivo de registros, fueron la especie (*human*), el tipo de artículo (*review*) y la posibilidad de acceso al texto completo. La selección del motor de búsqueda *PubMed*[®] se basó en el hecho de que permite el acceso a los más de 27 millones de citas de literatura biomédica de *MEDLINE*[®], la base de datos de la *U.S. National Library of Medicine*. En muchas ocasiones incluye enlaces al contenido del texto completo a través de la *PubMed Central* y los sitios web de los editores.

Con objeto de ampliar las bases de datos, el campo y los dominios de búsqueda de información se recurrió a la *Web of Science*, la tradicional *ISI Web of Knowledge*, suministrada por el *Institute for Scientific Information (ISI)*, grupo integrado en Thomson Reuters. La *Web of Science*, gestionada por la FECYT¹⁴, es un servicio de información multidisciplinar integrado y vinculado a múltiples fuentes, que constituye una única plataforma de búsqueda y recuperación de información bibliográfica de trabajos publicados en las revistas científicas más prestigiosas, y herramientas de análisis de las propias publicaciones. Para obtener información a través de esta plataforma se emplearon idénticos términos de búsqueda, límites y restricciones que en el caso anterior, además de la opción *Highly Cited Papers*.

Un total de 607 artículos cumplieron las condiciones de búsqueda iniciales, que fueron reducidos a 119 tras la aplicación de las restricciones y límites descritos. En función del título y el contenido del *abstract* se excluyeron 87 de ellos por no adaptarse a las expectativas de la búsqueda y 18 no pudieron ser localizados a pesar de la restricción impuesta de la posibilidad de acceso al texto completo. En total fue posible acceder a 14 artículos cuyo contenido se consideró pertinente, cuya bibliografía remitió a otros que no habían sido previamente localizados a través de las bases de datos consultadas. En consecuencia, la información contenida en el presente trabajo se obtuvo fundamentalmente a partir de los 38 artículos recogidos en el apartado de Referencias.

¹² MESH es el acrónimo de Medical Subject Headings, conjunto de descriptores empleados en de Ciencias de la Salud. Es un vocabulario controlado de términos biomédicos de la National Library of Medicine que identifican el contenido de cada artículo y se emplean para indexar los artículos para la base de datos MEDLINE[®]/PubMed[®]

¹³ El término *causation* remite a *causality*

¹⁴ La FECYT (Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología) gestiona las licencias de las dos principales bases de datos mundiales de referencias bibliográficas y citas de publicaciones periódicas: *Web of Science*, propiedad de *Clarivate Analytics* (que compró la propiedad intelectual a Thomson Reuters a finales del año 2016) y *Scopus*, propiedad de Elsevier.

Discusión

Causalidad en las ciencias de la salud

Como ya se comentó, dos son los escenarios en los que se aborda el análisis de la causalidad en este estudio: farmacovigilancia y epidemiología, dado que a pesar de sus evidentes diferencias, ambos comparten ciertas características, como su implicación en el mantenimiento de la salud pública, su carácter preventivo y su elevado impacto en el gasto público en sistemas sanitarios de financiación estatal, que aconsejan un estrecho control y caracterización de las relaciones causales que puedan ayudar a evaluar la utilidad y posibles riesgos asociados al uso de los medicamentos y, en consecuencia, a adoptar las decisiones reguladoras más adecuadas, así como a establecer de forma inequívoca la etiología de las enfermedades.

Farmacovigilancia

La farmacología combina ciencia y tecnología de manera muy peculiar, ya que conjuga diferentes niveles de realidad, aunque la intervención directa tenga lugar casi exclusivamente a nivel bioquímico. Esta afirmación queda suficientemente aclarada cuando se entiende que el lugar directo de acción de las moléculas de fármaco –biofase– se localiza en receptores proteicos, pero los efectos finales que se manifiestan –terapéuticos o adversos– son resultados clínicamente observables. Sin embargo, debido a que las proteínas con las que interactúan las moléculas del fármaco forman parte de cascadas biológicas con altos grados de dependencia e interacción, los efectos finales son, en gran medida, impredecibles, ya que la ciencia está aún muy lejos de poder caracterizar todas las posibles interacciones biológicas y las leyes que las rigen, además de las condiciones iniciales contingentes en cada contexto específico. En este sentido, el principal problema al enfrentarse al análisis de las causas en el ámbito de ciencias de la salud deriva del hecho de que el pensamiento filosófico sobre causalidad, tomando como referencia la física, se ha centrado en cadenas de eventos en lugar de las complejas relaciones multinivel que componen la naturaleza de los seres vivos.

Durante las últimas décadas, las estrategias de "caja negra" han sido las predominantes para investigar las relaciones causales en biomedicina; observando las entradas (causas) en una "caja negra" es posible dar respuestas (efectos) fiables, sin explicar cómo se obtuvieron (sin saber exactamente qué sucedió en el interior de la caja). Los sistemas de caja negra tienen su origen a mediados del siglo XX en la teoría de circuitos electrónicos, pero en unas pocas décadas ha pasado a ser un concepto totalmente interdisciplinario que presenta importantes aplicaciones en psicología, informática, biología..., utilizándose básicamente en dos circunstancias: i) cuando se trata con sistemas, por alguna razón, impenetrables o inaccesibles y ii) cuando los sistemas son excesivamente complejos, de difícil explicación o detalle¹⁵.

En el caso concreto de las ciencias de la salud esta metodología tiene aplicación en distintos ámbitos; así por ejemplo en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, antes de proceder a la instauración de un tratamiento farmacológico, la caja negra no supone más que un modelo de multicausalidad en el que los múltiples factores de riesgo individuales se miden e introducen en la caja, sin considerar la relación entre ellos. Lo que sale de la caja es la enfermedad observable. En conjunción, ha prevalecido la tendencia a probar la hipótesis nula, es decir, el complemento general de la afirmación que se supone que debe proporcionar evidencia. En el caso de la etiología de una

¹⁵ El modelo de la caja negra no deja, pues, de ser más que una metáfora a la que se recurre para representar fenómenos cuyos mecanismos internos están ocultos al observador

enfermedad, la hipótesis nula suele plantearse, basándose en observaciones previas, en términos de rechazar la afirmación de que un determinado factor es causa para la manifestación de la misma.

Por otra parte, la aprobación de medicamentos se ha basado tradicionalmente en el rechazo de hipótesis, también siguiendo la "metodología de caja negra", aplicada principalmente con el objetivo de minimizar los falsos positivos en la evaluación de la eficacia, pero restrictiva desde el punto de vista de la inferencia causal, puesto que prioriza ciertos métodos específicos, como los ensayos controlados aleatorizados, para inferir causas, enfatizando implícitamente algunos indicadores de causalidad, como la "diferenciación" frente a otros (Landes, Osimani y Poellinger, 2017). Esto sitúa el análisis causal en el marco de las consideradas aproximaciones estándar en las que las causas se consideran las generadoras de las diferencias por sus efectos y dificulta la caracterización de la evidencia que proviene de otras fuentes (informes espontáneos, estudios comparativos de diversos tipos...) y niveles de observación (evidencia clínica, datos moleculares, estudios epidemiológicos...). Por tanto, este paradigma basado en el rechazo de la hipótesis nula (en este caso, la falta de eficacia) frente a la aceptación de la hipótesis alternativa¹⁶ es razonable cuando se trata de eficacia, pues elimina en la mayor medida posible cualquier fuente de confusión y sesgo y, en consecuencia, posibles fraudes de explotación relacionados con falsos positivos; sin embargo no es adecuado para minimizar los daños en las intervenciones de salud, como demuestran diversos ejemplos en la historia de los medicamentos, entre ellos la retirada del antiinflamatorio valdecoxib (Bextra[®]) por Pfizer, en el año 2005, un año después de que Merck Sharp y Dohme admitiese un error estadístico en un estudio sobre la seguridad de otro antiinflamatorio de la misma familia, rofecoxib (Vioxx[®]), error por el que se enfrentó a más de 25 000 demandas judiciales¹⁷.

Pero los organismos responsables de la aprobación de medicamentos, como la *FDA*¹⁸ (EE. UU.) o la *EMA*¹⁹ (Europa), deben seguir enfrentándose casi diariamente con los problemas de si aprobar o no un medicamento para un determinado tratamiento o de si permitir o no que un medicamento siga en el mercado cuando se actualiza su perfil de seguridad por descubrimiento de riesgos adicionales. De hecho, la práctica estándar en la actualidad es la aprobación de los medicamentos "con reserva". Dado

¹⁶ Las hipótesis nula y alternativa son dos enunciados mutuamente excluyentes acerca de la ocurrencia de un evento en una población. La hipótesis nula suele ser una afirmación inicial basada en análisis previos o en conocimiento especializado que el investigador trata de refutar; mientras que la hipótesis alternativa es lo que el investigador piensa que es en realidad la causa del fenómeno.

¹⁷ En agosto del año 2011, Pfizer recibió la aprobación por parte de la Comisión Europea para la comercialización en España de Bextra[®] (valdecoxib) para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a la artrosis, artritis reumatoide y dismenorrea primaria. La ficha técnica otorgada por la Comisión Europea era válida para los 15 estados miembros de la UE, así como para Noruega e Islandia.

En noviembre de 2017, Tremeau Pharmaceuticals, compañía farmacéutica cuya actividad se centra en la comercialización de terapias no opioides para el dolor dirigidas a enfermedades raras serias, anunció su plan de devolver el rofecoxib al mercado (autorizado por la FDA por procedimiento *Fast-Track* -abreviado- como el primer tratamiento para el dolor articular severo causado por la artropatía hemofílica, una enfermedad huérfana grave para la que el tratamiento estándar actual son los opiáceos de alta potencia. A diferencia de los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) es improbable que el rofecoxib cause hemorragia interna y no tiene mayor riesgo de adicción que los opioides.

¹⁸ *Food and Drug Administration*. Es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable, desde 1906, de proteger la salud pública asegurando la seguridad, eficacia, calidad y seguridad de los medicamentos humanos y veterinarios, vacunas y otros productos biológicos, y dispositivos médicos.

¹⁹ *European Medicines Agency*. Es la Agencia Europea de Medicamentos, creada en 1995 con el fin de garantizar la evaluación científica, la supervisión y el seguimiento de la seguridad de los medicamentos de uso humano y veterinario en la Unión Europea.

que las decisiones adoptadas por las agencias reguladoras pueden tener grandes repercusiones tanto a nivel sanitario como económico (en sistemas de financiación pública y para las industrias productoras del medicamento y la competencia), la acción normativa adecuada es mantener el medicamento en el mercado, siempre que -sobre la base de la evidencia disponible- la utilidad esperada de no retirarlo exceda la utilidad de la retirada. En la evaluación de la utilidad y los posibles riesgos asociados al uso de los medicamentos juega un papel fundamental la farmacovigilancia, definida por la OMS como «la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.» (WHO, 2002).

Epidemiología

Atendiendo a la definición de la OMS son objeto de estudio de la epidemiología la distribución y los determinantes de las enfermedades; asimismo se encarga de la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas se puede recurrir a diversos métodos: i) vigilancia y estudios descriptivos, para analizar la distribución, y ii) estudios analíticos, para analizar los factores determinantes (OMS, 2017).

A mediados de siglo XX, los epidemiólogos fueron desplazándose cada vez más su interés al estudio de enfermedades no infecciosas, como el cáncer y las enfermedades cardíacas, empleando diversos métodos observacionales de los que se han derivado numerosas inferencias, muchas de las cuales han sido objeto de discusión durante décadas. Ello a su vez condujo a la consideración de ciertos aspectos seleccionados de la conceptualización de estas inferencias y de las relaciones causa-efecto.

Desde que, en 1950, Ernst L. Wynder y Everts A. Graham publicasen su célebre trabajo sobre la relación entre consumo de tabaco y carcinoma broncogénico (Wynder y Graham, 1950), afirmaciones causales del tipo "fumar produce cáncer" aparecen, sistemáticamente, en publicaciones tanto divulgativas como sobre salud pública y han hecho de la causalidad un concepto esencial en la práctica de la epidemiología. Sin embargo, y a pesar de la gran cantidad de comentarios, debates y publicaciones surgidos en torno a las causas no está claro que, cuando se habla de la "causa" ni epidemiólogos ni filósofos se refieran a un mismo y único concepto. Hace casi medio siglo, MacMahon y Pugh establecieron un símil muy estético para justificar las múltiples definiciones de causa disponibles en epidemiología: «la palabra causa es un nombre abstracto y, como belleza, tendrá significados diferentes en contextos diferentes»²⁰. Sin embargo, no hay que olvidar que "causa" es un término científico y, por tanto, es importante que exista acuerdo acerca de lo que se quiere decir cuando se afirma: "C causa E". ¿Qué significa "fumar es causa de cáncer"? ¿Qué todos los fumadores padecerán cáncer? ¿Qué todos los cánceres son consecuencia de fumar? ¿Qué al menos un fumador padecerá cáncer? Depende del concepto de causalidad que tenga el hablante.

Teorías y criterios de causalidad en salud pública

Definiciones y modelos

La pregunta ¿qué es una causa? tiene un largo y memorable pasado entre los filósofos, pero en las últimas décadas, los epidemiólogos, como lo hicieron antes otros científicos, se han interesado y debatido vehementemente diferentes puntos de vista filosóficos sobre la causalidad, no solo los históricos, sino también los de los filósofos de la ciencia del siglo XX, como Popper, Kuhn y Feyerabend (Bhopal, 1999; Maclure, 1995; Rothman y Greenland, 2005), con la esperanza de que este

²⁰ En MacMahon B., Pugh T. *Epidemiology: principles and methods*. Boston: Little, Brown, 1970. Citado por Parascandola y Weed, 2001.

conocimiento los ayudase a acelerar el ritmo de descubrir las causas implicadas en la patogénesis de las enfermedades. Pero, hasta ahora, parece que toda la controversia y los debates surgidos en torno al tema han dado frutos más como estímulo intelectual que como una vía para descubrimientos más rápidos. Sin embargo, de acuerdo con el profesor William E. Stehbens, establecer inequívocamente el concepto de causa en el sentido léxico actual (es decir, como único prerequisite en la producción de una enfermedad) es esencial para el progreso médico. Múltiples factores participan en la patogénesis de la enfermedad, pero la distinción entre la causa y todos los factores contribuyentes, condicionales o de riesgo no es un mero ejercicio semántico. Proceder de otra manera es científicamente inexacto y debe evitarse por el bien de la lógica, la claridad y la precisión en las comunicaciones científicas y la educación. Todos los factores asociados no causales deben clasificarse de acuerdo con el rol específico que desempeña cada uno en la patogénesis y la historia natural de la enfermedad (Stehbens, 1985).

En las publicaciones consultadas relacionadas con la causalidad en ciencias de la salud, las definiciones de causa más frecuente fueron las siguientes:

- **causas productoras:** causas como condiciones esenciales para la producción de un efecto, farmacológico o toxicológico o para la manifestación de una enfermedad, donde queda implícito el principio “nada viene de la nada”. Si en el sentido tradicional se define una causa como aquello que produce la enfermedad, claramente la noción de producción implica en este contexto la noción de causalidad, lo cual es obviamente un *petitio principii*.

En palabras de Hume: «Si alguno quisiese dejar este caso y pretender definir una causa diciendo que es algo productivo de otra cosa, es evidente que no dirá nada. Pues ¿qué entiende por producción? ¿Puede dar una definición de ella que no sea lo mismo que la de causalidad? Si lo puede, deseo que me la presente; si no puede, se mueve en un círculo y da términos sinónimos en lugar de una definición.» (Hume, [1739]/2001, p. 71)

- **causas suficientes:** causas como condiciones cuya presencia garantiza que el efecto ocurrirá.

A este respecto, el epidemiólogo Kenneth J. Rothman afirma que: «Una causa es un acto o evento o un estado de naturaleza que inicia o permite, sola o en conjunto con otras causas, una secuencia de eventos que resulta en un efecto. Una causa que inevitablemente produce el efecto es suficiente. La inevitabilidad de la enfermedad después de una causa suficiente exige reserva: la enfermedad en general requiere tiempo para manifestarse, y durante esta gestación, aunque la enfermedad ya no se pueda prevenir, podría curarse fortuitamente, o podría sobrevenir la muerte» (Rothman, 1976) [Traducción libre].

- **causas necesarias:** causas como condiciones imprescindibles para la manifestación de un efecto, sin las cuales no puede ocurrir. Por ejemplo, es necesaria la infestación con *Plasmodium falciparum* para desarrollar malaria. En farmacovigilancia hay muy pocos ejemplos que puedan considerarse como causa necesaria, ya que el organismo responde a la agresión a su integridad de un número relativamente limitado de formas, y casi todos los efectos causados por medicamentos pueden ser causados por otras agresiones, pero el "síndrome del bebé gris" por administración de cloranfenicol podría considerarse uno²¹.

²¹ El cloranfenicol es un antibiótico indicado en el tratamiento, entre otras, de infecciones agudas producidas por *Salmonella typhi* y de bacterias Gram(-) causantes de meningitis o bacteriemia y que se elimina del organismo principalmente por conjugación con ácido glucurónico y posterior excreción renal. El síndrome del bebé gris inducido por cloranfenicol es un efecto adverso raro observado tras la administración del antibiótico cloranfenicol a lactantes, especialmente si son prematuros, se debe a la inmadurez de los sistemas enzimáticos hepáticos necesarios para la glucuronidación y posterior excreción renal del fármaco que, en

Respecto a la epidemiología y en lo que se refiere a la pregunta previamente planteada ¿Qué significa "fumar es causa de cáncer"? fácilmente se identifican las nociones de causa suficiente cuando la respuesta es que "todos los fumadores contraen cáncer de pulmón" y causa necesaria si la respuesta fuese que "todos los cánceres de pulmón se dan en fumadores".

- **causas de componentes suficientes:** causas como conjuntos de condiciones ninguna de las cuales es suficiente por si sola pero que junto con las demás forman una causa suficiente (Rothman, 1976). Esta definición de causa es esencialmente idéntica a la introducida por Mill en 1843 como base para investigar las relaciones causales en las ciencias humanas y posteriormente reformulada por Mackie en 1974, con la introducción del concepto de condición INUS, la parte insuficiente pero necesaria de una condición que es innecesaria pero suficiente para el resultado²².

Desde el punto de vista de la epidemiología y la manifestación de las enfermedades, Rothman (1976) plantea que se puede definir la causa de una enfermedad específica como un evento antecedente, condición o característica que fue necesaria para la aparición de la enfermedad en el momento en que ocurrió, dadas otras condiciones fijadas. En otras palabras, la causa de la enfermedad es el evento, condición o característica que la precedió y sin la cual no se habría producido. Bajo esta definición, puede ser que ningún evento/condición/característica específica sea suficiente por sí sola para producir una enfermedad y, así, esta no es una definición de un mecanismo causal completo, sino solo un componente de él. Una "causa suficiente", que signifique un mecanismo causal completo, se podría definir como el conjunto de condiciones y eventos mínimos que inevitablemente producirían la enfermedad; donde "mínimo" implica que todas las condiciones o eventos son necesarios para la ocurrencia. En la etiología de la enfermedad, que se complete una causa suficiente puede considerarse equivalente al inicio de la enfermedad²³. A efectos biológicos, la mayoría de los componentes de una causa suficiente (algunas veces todos) son desconocidos (Rothman, 1976; Rothman y Greenland, 2005).

- **causas probabilísticas:** causas como condiciones cuya presencia aumenta la probabilidad de que ocurra el efecto. No tienen por qué ser causas necesarias ni suficientes.

En los modelos probabilísticos, un factor causa una enfermedad si aumenta la probabilidad de ocurrencia (incidencia) de esa enfermedad. Por ejemplo, en este contexto, "fumar causa cáncer de pulmón" significa que fumar aumenta la incidencia de cáncer de pulmón, dado que según una célebre publicación de Villeneuve y Mao (1994), el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón a lo largo de la vida es del 17,2 % en hombres fumadores frente al 1,3 % estimado en no fumadores.²⁴

consecuencia, se acumula hasta alcanzar niveles tóxicos en el organismo, responsables -entre otros síntomas- de un peculiar color grisáceo de la piel, y frecuentemente de la muerte de los recién nacidos (en ocasiones se ha observado un "síndrome gris" similar en adultos sobredosificados accidentalmente con el fármaco). Constituye así un ejemplo no solo de causa necesaria sino también de los potenciales peligros de aplicar pautas de tratamiento a niños basadas en las recomendaciones derivadas de observaciones, estudios o incluso ensayos clínicos realizados en adultos.

²² Mill, J. S. (1950). *Philosophy of Scientific Method*. New York: Hafner y Mackie, J. L. (1974). *Cement of the Universe*. London: Oxford University Press. Citados por Little, 1995

²³ El inicio se refiere al inicio de la etapa más temprana del proceso de la enfermedad, más que a la aparición de los primeros signos o síntomas.

²⁴ Estos datos ampliamente aceptados se basan en los estudios realizados en Canadá en la década de 1980, cuando el porcentaje de hombres adultos fumadores se cifraba en el 52 %. Desde entonces, se ha demostrado que esta diferencia (17,2 % vs. 1,3 %) es realmente conservadora.

Parece razonable aceptar esta aproximación a la causalidad como la más adecuada en el ámbito de la epidemiología, dado que, en términos de frecuencia relativa, una probabilidad es un número asignado a una población, no a un solo individuo y ello es coherente con la naturaleza de la salud pública (que de hecho se ocupa de la salud de un colectivo, no de la individual).

- **causas contrafactuales:** causa como condiciones cuya presencia supone una diferencia en el resultado (o su probabilidad) cuando está presente, respecto a cuando está ausente, *ceteris paribus*. Tampoco tienen por qué ser causas necesarias ni suficientes.

Los modelos contrafactuales o de resultados potenciales son modelos inspirados en el razonamiento Hume y, sobre todo, en nuestra idea más intuitiva de causa, que establecemos temprana y empíricamente al observar que la presencia de un evento (al que llamamos causa) produce la aparición de un segundo evento (efecto), que en ausencia del primero no se manifiesta.

Comentarios sobre los modelos de causalidad en epidemiología

Desde que Robert Koch²⁵ estableciese sus famosos postulados para describir la etiología de las enfermedades infecciosas a partir de sus experimentos con *Bacillus anthracis*, subyace en las ciencias biomédicas la idea de que una “verdadera” causa debe ser necesaria y suficiente; a pesar de estar bien reconocido que ninguno de los criterios se cumple con la frecuencia suficiente para proporcionar una base útil para el concepto de causalidad en medicina. Incluso la idea de que los microorganismos patógenos son causas suficientes ya ha sido desestimada hace tiempo.

En realidad, los criterios para el establecimiento de la causalidad en las enfermedades humanas inducidas por microorganismos celulares (bacterias, protozoos,...) fueron establecidos *a priori* por Jacob Henle en 1840 y Koch, su discípulo, los confirmó empíricamente casi 50 años después en el 10th *International Medical Congress* celebrado en Berlín en 1890²⁶, origen del *Royal Prussian Institute for Infectious Diseases*, hoy *Robert Koch Institute*. Estos criterios, conocidos como los postulados de Henle-Koch (tabla 1), se han convertido en el punto de referencia clásico para relacionar los agentes causales con la enfermedad (Evans, 1976).

Tabla 1.- Postulados de Henle-Koch

-
- 1) El agente patógeno debe estar siempre presente en los animales enfermos y ausente en los sanos
 - 2) El patógeno no debe aparecer en otra enfermedad de forma fortuita o saprófita
 - 3) El patógeno debe aislarse del organismo del animal enfermo en un cultivo axénico puro
 - 4) El patógeno aislado en el cultivo puro debe provocar la enfermedad cuando se inocula a un animal susceptible
-

Si las observaciones satisfacen los criterios de causalidad de Henle-Koch, entonces, como señaló Koch la "aparición del parásito en la enfermedad ya no puede ser accidental, pero en este caso no puede considerarse otra relación entre ella y la enfermedad, excepto que el parásito es la causa de la enfermedad" (figura 1).

Los postulados de Henle-Koch son esencialmente empíricos. Desde un punto de vista conceptual, el primer postulado no habla más que de las relaciones entre el agente causal específico y la aparición de

²⁵ El famoso descubridor del bacilo de la tuberculosis

²⁶ Están publicados en: Koch R. “Ueber Bakteriologische Forschung”. En *Verhandlungen des X. Internationalen Medizinischen Kongresses*, Berlin 1890. 1891, Bd. I. Verlag von August Hirschwald, Berlin y disponibles en la página de documentos del Robert Koch Institute: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?id=620>

la enfermedad. El segundo postulado es básicamente confirmatorio; se trata de una validación empírica de la especificidad de la relación causal agente-enfermedad. Igualmente, el tercer y el cuarto de los postulados exigen la validación empírica de una relación directa entre el agente causal específico y la aparición de una sintomatología relevante asociada con la reproducción de la enfermedad.

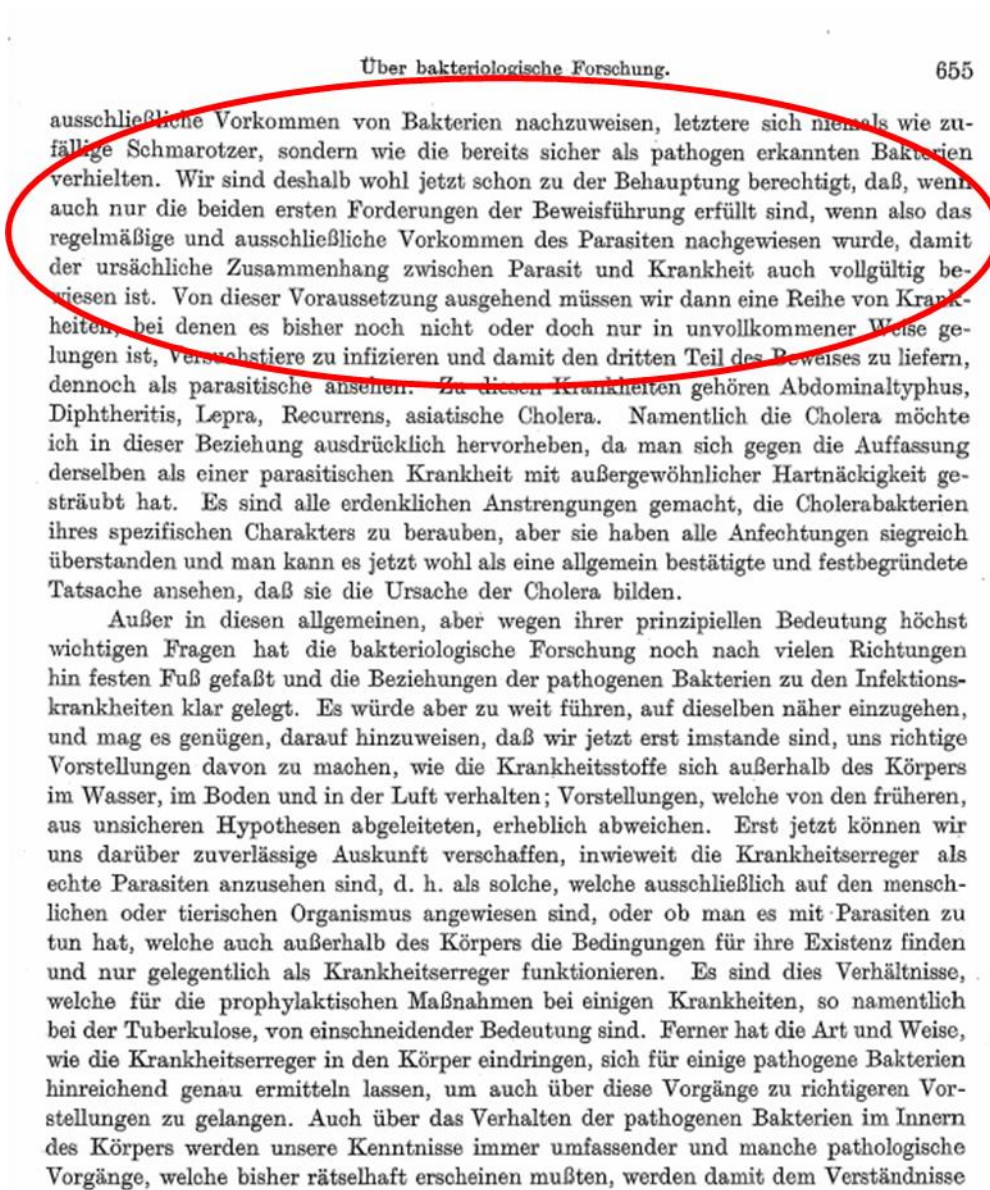


Figura 1.- Página de la publicación de R. Koch en la que se establece el criterio para la relación causal entre la presencia de bacterias patógenas y las enfermedades infecciosas (tomado de la página del Servicio de Publicaciones del *Robert Koch Institut* <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?id=620>).

Algunas versiones de los postulados de Henle-Koch excluyen, como criterio específico, el elemento metodológico incluido en el último postulado, que requiere el aislamiento y el crecimiento en cultivo del microorganismo supuestamente causal. Independientemente de su utilidad en la identificación específica de patógenos, dice poco sobre las relaciones causales. Koch puso un énfasis particular en afirmar que solo el cumplimiento de los dos primeros criterios era suficiente para establecer la causalidad. De hecho, el último criterio se convirtió rápidamente en un obstáculo y tuvo que ser formalmente restringido en 1937 con respecto a las enfermedades inducidas por virus. En cualquier caso, los criterios no fueron concebidos como requisitos, sino como un conjunto de pautas conceptuales/operacionales y de confirmación en el establecimiento de la causalidad (Lower, 1983), y aunque son un punto de referencia histórico útil, no fueron considerados como criterios rígidos por el propio Koch y no deberían serlo hoy, ya que a la luz del conocimiento actual resultan simplistas y no acordes con la realidad de los hechos.

En otras palabras, los postulados de Henle-Koch proporcionaron un marco deductivo a partir del cual es posible concluir la identidad posterior de los agentes casuales, y proporcionar una identificación del agente de una enfermedad específica. Pero estos postulados no son, por sí mismos, directamente relevantes para los debates sobre el origen de los organismos patógenos, su transporte por vectores o las condiciones ambientales y los rasgos culturales invariablemente entrelazados en el tejido causal. En este sentido y de acuerdo con la época, no están orientados al proceso, sino al producto (es decir, "la enfermedad como una cosa") y son legalistas, y por tanto no son tan relevantes para la comprensión de la causalidad y la prevención de la enfermedad como lo son a la provisión de un diagnóstico preciso y específico (Lower, 1983).

Durante el siglo XX, la característica más significativa de la progresión histórica y evolutiva de la enfermedad en las sociedades occidentales fue la rápida y evidente disminución de la mayoría de las enfermedades infecciosas agudas y el aumento de las enfermedades crónicas no infecciosas como principales problemas de salud. Los epidemiólogos comenzaron a destacar la importancia de las enfermedades crónicas durante la década de 1940, y con la posterior transición de enfermedades infecciosas agudas a enfermedades crónicas no infecciosas, la dicotomía de transición se convirtió en "causa conocida/unifactorial vs. causa desconocida/multifactorial" (Lower, 1983).

A diferencia de la mayoría de las enfermedades infecciosas, las enfermedades crónicas no infecciosas, en general, no muestran evidencia residual de agentes causales en las lesiones de la enfermedad y el examen de los tejidos del huésped proporciona pocas pistas directas relevantes para la causalidad. A finales de la década de 1950, Yerushalmy y Palmer (1959) afirmaron que, el paso de las enfermedades infecciosas agudas a las enfermedades crónicas no infecciosas, supuso el trasladado de las relaciones causales entre los agentes y la enfermedad desde los dominios de la patología celular/bacteriología/virología al dominio de la epidemiología, donde, de hecho, habían tenido su origen las investigaciones de enfermedades infecciosas. Lo que había que hacer, en este caso, era asumir la existencia de "múltiples agentes causales específicos", "vectores o vehículos" y "condiciones, a menudo ambientales, que pudiesen estar involucradas en la causalidad de la enfermedad", y aplicar métodos epidemiológicos al examen de relaciones entre las características de la exposición (a agentes causales, si se conocen, y/o vectores relacionados con el agente o rasgos culturales) y la aparición de la enfermedad:

«In many of the important chronic diseases we are not yet at the stage of attempting to identify a definite, final, and single entity as a causal agent. Rather we are concerned with the investigation of conditions, often environmental, which may be involved in the causation of a given disease. These conditions, however, may, at best, be looked upon only

as vectors or vehicles which may contain the specific causative agent. It is perhaps this distinction between the testing of a single definite organism as a possible causal agent and the investigation of characteristics or conditions as cause-carrying vectors which is at the root of the complexities with which we are concerned.»²⁷ (Yerushalmy y Palmer, 1959)

De acuerdo con sus observaciones, y a partir de lo poco que se sabía sobre la causalidad de las enfermedades crónicas no infecciosas, Yerushalmy y Palmer (1959) consideraron oportuno modificar los criterios de Henle-Koch para incluir dichas enfermedades, basándose en características descriptivas (duración, síntomas,...) y no en factores causales o mecanismos relacionados con el agente. El resultado fueron 3 nuevos criterios formulados en un lenguaje epidemiológico (tabla 2), de los cuales los dos primeros²⁸ pueden ser vistos como el equivalente conceptual del primer postulado de Henle-Koch si "el agente patógeno" se considera en sentido amplio, incluyendo vehículos, vectores y rasgos culturales y ambientales. El tercer criterio se relaciona con el segundo postulado de Henle-Koch y trata, en realidad, de la especificidad de las asociaciones observadas.

Tabla 2.- Criterios de causalidad para enfermedades crónicas no infecciosas, Yerushalmy y Palmer (1959)

- 1) La característica sospechosa debe encontrarse con mayor frecuencia en personas con la enfermedad en cuestión que en personas sin la enfermedad; o
- 2) Las personas que poseen la característica deben desarrollar la enfermedad con más frecuencia que las personas que no poseen las características.
- 3) Una asociación observada entre una característica y una enfermedad debe probarse para su validez mediante la investigación de la relación entre la característica y otras enfermedades y, si es posible, la relación de características similares o relacionadas con la enfermedad en cuestión. Se puede decir que la característica sospechosa está específicamente relacionada con la enfermedad en cuestión cuando los resultados de dicha investigación indican que no existen relaciones similares con diversas características y con muchas entidades de enfermedad cuando tales relaciones no son predecibles en términos fisiológicos, patológicos, experimentales o motivos epidemiológicos. En general, cuanto menor es la frecuencia de estas otras asociaciones, mayor es la especificidad de la asociación original observada y mayor es la validez de la inferencia causal.

Nuevamente, a la vista del estado del conocimiento actual, es altamente difícil mantener los requisitos de especificidad y constancia de la asociación, no solo con las enfermedades neoplásicas (que parece evidente) sino incluso con algunas enfermedades infecciosas. Así, por ejemplo, hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco pueden ser responsables de carcinomas traqueales, bronquiales o de vejiga, mientras que *Pseudomonas aeruginosa* puede producir bacteriemias, neumonías o infecciones del tracto urinario; neoplasias e infecciones que también pueden ser producidas por otros carcinógenos u otros microorganismos patógenos, respectivamente.

²⁷ «En muchas de las enfermedades crónicas importantes todavía no estamos en la etapa de intentar identificar una entidad definida, final y única como agente causal. Más bien nos preocupa la investigación de las condiciones, a menudo ambientales, que pueden estar implicadas en la causalidad de una enfermedad determinada. Sin embargo, estas condiciones pueden, en el mejor de los casos, considerarse solo como vectores o vehículos que pueden contener el agente causal específico. Es quizás esta distinción entre la prueba de un único organismo definido como un posible agente causal y la investigación de características o condiciones como vectores portadores de causa lo que está en la raíz de las complejidades de las que nos ocupamos.» [Traducción libre]

²⁸ Para establecer inequívocamente la causalidad se requieren dos criterios dependiendo de si se parte de una población enferma o una población expuesta.

De acuerdo con todo ello, si consideramos que causa necesaria es una condición sin la cual el efecto no puede ocurrir, y causa suficiente es una condición en cuya presencia el efecto debe ocurrir; está claro que en la actualidad, la era de la enfermedad crónica compleja, la mayoría de las causas de las enfermedades tienden a encajar en la categoría de "ni necesaria ni suficiente".

El modelo de componentes suficientes es un modelo determinista modificado, desarrollado por Kenneth J. Rothman en la década de 1970; tal vez, la contribución más importante de las deliberaciones surgidas en torno al concepto de causalidad entre los epidemiólogos desde mediados el siglo XX, ya que, en términos de utilidad es el que mejor ayuda a comprender ciertas partes de la epidemiología, como la historia natural de la enfermedad, la multicausalidad, la subordinación de la prevalencia de las causas de los componentes complementarios a la fuerza de las causas componentes y la interacción entre las causas componentes y la interacción entre las causas componentes (Rothman y Greenland, 2005).

Por razones obvias, las aproximaciones contrafactuales presentan enormes dificultades para su implementación en epidemiología. No es posible saber porque un paciente adulto de más de 50 años ha desarrollado un cáncer de pulmón. Tal vez fue porque fumó más de 20 cigarrillos diarios durante más de 5 años en su juventud o porque vivió en un edificio cuyo tejado estaba construido con materiales que contenían amianto o porque en su época de estudiante universitario fue fumador pasivo en el piso compartido con sus compañeros o simplemente porque está determinado genéticamente o tal vez se deba a cualquier otra razón no conocida. La única forma de saberlo sería retroceder en el tiempo, cambiar uno de esos factores y ver qué sucede, esto es contrafactual, nadie puede hacerlo, y la causa sigue siendo un misterio. Solamente pueden hacerse suposiciones.

Sin embargo, sí podría ser posible identificar las causas de un resultado reversible (por ejemplo, dolores de cabeza por migraña, ataques de asma o convulsiones por crisis epilépticas) en un individuo utilizando estudios cruzados. Si el número de ataques de migraña aumenta sustancialmente en cierta persona cada vez que come queso, entonces se podría concluir con razonable certeza que el queso causa sus migrañas. Esto es particularmente cierto si los ataques suceden después de comer queso bajo cualquier circunstancia, por ejemplo, acompañado de vino o no. Si es así, podría estar más seguro de que el problema causal es el queso, no los factores asociados (por ejemplo, el consumo de alcohol) que pueden actuar como factores de confusión²⁹. Sin embargo, este no es el caso general. Como ya se mencionó, a menudo es preciso recurrir a las probabilidades, y ciertamente es necesario cuando el resultado no es reversible.

Una alternativa al determinismo inherente a las causas como condiciones necesarias y suficientes es la que ofrece la noción de causalidad probabilística que resulta útil tanto en la epidemiología de las enfermedades como en farmacovigilancia, ya que permite construir modelos cuantitativos de interacción y relaciones dosis-respuesta en términos cuantitativos a través de un continuo de valores de probabilidad. Por ejemplo, la relación entre un nivel dado de exposición a un agente etiológico y la probabilidad de desarrollar una enfermedad o la relación entre la dosis de un fármaco y la probabilidad de que ocurra el efecto se pueden describir matemáticamente, proporcionando mayor precisión en la estimación de la medida del efecto.

Además, requieren menos asunciones (lo que es más acorde con el espíritu de la ciencia), ya que no es preciso suponer la presencia de numerosos modificadores no visibles de los efectos para explicar las

²⁹ Una variable se considera factor de confusión cuando cumple las siguientes condiciones: i) es un factor de riesgo para la enfermedad (está asociado con la enfermedad, aunque no es necesario que la relación sea causal), ii) está asociado con la variable de estudio (exposición) y iii) no es un paso intermedio en la cadena causal (en la asociación entre el factor de estudio y la enfermedad).

correlaciones no perfectas; si uno de los componentes no se considera o no se conoce, simplemente la probabilidad disminuye. Sin embargo, este último aspecto podría ser visto también como una seria limitación: la disminución de la probabilidad para caracterizar la correlación causa-efecto no hace más que enmascarar la ignorancia sobre la naturaleza de la verdadera relación entre ambos; aunque también admitir una definición probabilística de la causalidad puede, y quizá debe, interpretarse en el sentido de que existe la posibilidad de que otras causas no descubiertas puedan ser responsables de la manifestación del efecto. Es de esperar que el incremento del conocimiento científico traiga aparejado un mejor entendimiento de las causas y una mejora en la capacidad predictiva, aunque evidencias provenientes de la física demuestran que la certeza absoluta no es posible mientras que la informática ha revelado sobradamente que las predicciones exactas en situaciones complejas pueden no ser totalmente factibles³⁰ (Lloyd, 2000; Norton, 2003).

Así pues, no es tan claro que esta sea la mejor alternativa con la que cuenta la epidemiología para dar cuenta de las causas, de hecho aunque tendemos a pensar que cuando los estudios muestran que en presencia de una exposición aumenta el riesgo de una enfermedad, tal exposición debería ser una causa de la enfermedad, esto no es necesariamente cierto. El aumento del riesgo de enfermedad en presencia de la exposición simplemente demuestra una asociación positiva entre ambas. Sin embargo, una asociación no implica necesariamente una relación causal, porque hay situaciones alternativas en las que pueden ocurrir asociaciones: variaciones aleatorias, sesgos, factores de confusión y causalidad inversa que deben descartarse antes de concluir que la exposición es la causa la enfermedad.

Criterios de Hill

El conocimiento biológico sobre las hipótesis en aspectos de salud pública, tanto en farmacología como en epidemiología, suele ser escaso, haciendo que las hipótesis en sí mismas sean a veces poco más que vagas asociaciones causales entre la exposición y la enfermedad o la manifestación de una respuesta. La vaguedad de las hipótesis planteadas tiene, a su vez, una consecuencia acorde con ello: pueden ser difíciles de probar.

El problema reside entonces en cómo separar las explicaciones causales de las no causales. Es obvio que el trabajo se simplificaría notablemente si se dispusiese de un conjunto de criterios causales necesarios y suficientes para distinguir las relaciones causales de las no causales. Si se pudiese consultar la lista de verificación de criterios para ver si una relación es causal, desaparecería toda la incertidumbre de las inferencias derivadas de criterios causales con base inductiva que, a pesar de todas las críticas filosóficas, han sido muy utilizados en salud pública. Aunque la filosofía nos ha hecho ver que tal conjunto de criterios suficientes no existe, las listas de criterios causales se han vuelto populares, desde que Sir Austin Bradford Hill (1897-1991), Profesor Emérito de Estadística Médica y Epidemiología de la Universidad de Londres (en la *London School of Hygiene & Tropical Medicine*), presentase la suya el 14 de enero de 1965, en un congreso de la *Royal Society of Medicine*. Aunque los criterios propuestos por Hill se basaban otros previamente establecidos en el *Surgeon General's Report* sobre tabaquismo y salud (Hill, 1965)³¹, él fue quien hizo época enumerando sus "nueve puntos de vista desde los que deberíamos estudiar la asociación antes de gritar causalidad" (Hill, 1965 p.299), encabezando la lista adeptos al enfoque epidemiológico de la inferencia causal.

³⁰No hay que olvidar que los ordenadores son sistemas físicos y que lo que pueden y no pueden hacer está dictado por las leyes de la física (citado por Lloyd, 2000).

³¹A su vez anticipados por las reglas de David Hume (1711-1776) y los cánones inductivos de John Stuart Mill (1806-1873).

De acuerdo con Hill (1965), antes de decidir que la interpretación más probable de una asociación es la causalidad se deberían considerar especialmente los siguientes aspectos de esa asociación: (1) fuerza, (2) consistencia, (3) especificidad, (4) temporalidad, (5) gradiente biológico, (6) plausibilidad, (7) coherencia, (8) evidencia experimental y (9) analogía (tabla 3).

A principios de la década de 1990, Alfredo Morabia, epidemiólogo y actual editor del *American Journal of Public Health*, órgano de expresión escrita de la *American Public Health Association*, se planteó el posible parentesco filosófico entre los criterios de Hill y las 8 reglas de la causalidad de Hume (Morabia, 1991). Partiendo del análisis realizado por Morabia, la figura 2 presenta un diagrama de las relaciones que pueden establecerse entre ambos.

No deja de ser sorprendente el hecho de que, a pesar del tiempo transcurrido, el pensamiento de Hume expresa un punto de vista aún compartido por los epidemiólogos contemporáneos, que siguen considerando razonables y aplicables sus criterios y, en vista de las analogías es probable que los criterios de Hill le hubieran parecido razonables a Hume. Los dos únicos criterios propuestos por Hill que no encuentran un equivalente en las reglas de Hume son los de plausibilidad biológica y experimentación. En este sentido resultan convincentes las justificaciones de Morabia de que sería un anacronismo encontrar el concepto de verosimilitud biológica en los escritos de un filósofo del siglo diecisiete y de que el método experimental no llegó a convertirse en un sistema de investigación hasta el siglo XIX, tras los trabajos de Lavoisier y otros (Morabia, 1991).



*No es una de las reglas pero aparece como premisa en el apartado *De la idea de la conexión necesaria* (Hume [1769]/2001, p.131).

**Por razones históricas, carece de equivalente en las reglas de Hume.

Figura 2.- Correspondencia entre los criterios de Hill (Hill, 1965) y las reglas de la causalidad de Hume (Hume, [1739]/2001, pp.138-139).

Tabla 3.- Criterios causales de Hill

Criterio	Argumento de Hill	Observaciones
<i>Fuerza</i>	Las asociaciones fuertes son más causales que las débiles porque, si pudieran explicarse por algún otro factor, el efecto de ese factor tendría que ser incluso más fuerte que la asociación observada y, por lo tanto, se habría hecho evidente.	<p>El hecho de que una asociación sea débil no descarta una conexión causal.</p> <p>Una asociación fuerte solo sirve para descartar hipótesis de que la asociación se debe enteramente a un factor de confusión débil no medido, azar, causalidad inversa u otra fuente de sesgo moderado*.</p>
<i>Consistencia</i>	Se refiere a la observación repetida de una asociación en diferentes poblaciones bajo diferentes circunstancias.	<p>La falta de consistencia no descarta una asociación causal, porque algunos efectos son producidos por sus causas solo bajo circunstancias inusuales.</p> <p>Si los resultados se repiten en diversas circunstancias, es poco probable que se deban a variación aleatoria, sesgo o factores de confusión. Aunque, la consistencia ayuda a refutar explicaciones alternativas a favor de una asociación causal real, aún es posible que permanezca el riesgo de causalidad inversa.</p>
<i>Especificidad</i>	Requiere que una causa conduzca a un efecto único, no a efectos múltiples.	<p>No es un criterio válido como regla general. No se puede esperar que las causas de un efecto dado carezcan de todos los demás efectos.</p> <p>La especificidad se puede usar para distinguir algunas hipótesis causales de las no causales, cuando la hipótesis causal predice una relación con un resultado, pero sin relación con otro resultado.</p>
<i>Temporalidad</i>	Hace alusión a la necesidad de que una causa preceda a un efecto en el tiempo.	<p>Es un criterio indiscutible, en la medida en que cualquier observación de causalidad debe implicar la supuesta causa anterior al supuesto efecto.</p> <p>Este criterio ayuda sustancialmente a distinguir la causalidad de la causalidad inversa, pero no se sigue necesariamente que un orden de tiempo inverso sea evidencia contra la hipótesis de que la causa puede dar lugar al efecto.**</p>
<i>Gradiente biológico</i>	Se relaciona con la existencia de curvas dosis-respuesta unidireccionales y de tendencia monótona.	<p>La existencia de una asociación monótona no es necesaria ni suficiente para una relación causal; algunas asociaciones causales no son monótonas (aparición de un efecto adverso tras la administración de un medicamento puede requerir cierta magnitud de dosis) y otras que muestran tendencia monótona no son necesariamente causales (un factor de confusión puede originar una relación monótona entre un factor de riesgo no causal y una enfermedad si el factor de confusión muestra un gradiente biológico en su relación con la enfermedad).</p> <p>La existencia de una relación dosis-respuesta ayuda a excluir la posibilidad de la presencia de error aleatorio, confusión y sesgo.***</p>

Tabla 3.- Criterios causales de Hill (Continuación)

Criterio	Argumento de Hill	Observaciones
<i>Plausibilidad</i>	Se refiere a la verosimilitud biológica de la hipótesis.	Es una consideración muy importante pero lejos de ser objetiva o absoluta. Ni siquiera la aproximación bayesiana de que trata de cuantificar, en una escala de probabilidad, la confianza que se tiene en las ideas anteriores, así como en las nuevas hipótesis, puede transformar la verosimilitud en un criterio causal objetivo, ya que proponer mecanismos biológicamente plausibles depende del conocimiento científico del momento.
<i>Coherencia</i>	Implica que una interpretación de causa y efecto para una asociación no entra en conflicto con lo que se conoce de la historia natural y la biología de la enfermedad****.	La ausencia de información coherente no debe tomarse como evidencia contra una asociación considerada causal. Por otro lado, la presencia de información contradictoria puede refutar una hipótesis, pero es importante tener en cuenta que la información contradictoria puede malinterpretarse.
<i>Evidencia experimental</i>	Puede referirse a la evidencia de experimentos de laboratorio en animales o a pruebas experimentales en humanos.	La evidencia de experimentos humanos rara vez está disponible para la mayoría de las cuestiones de investigación epidemiológica, y la evidencia animal se relaciona con diferentes especies y generalmente con niveles de exposición muy diferentes a los de humanos. La evidencia experimental no es un criterio sino una prueba de la hipótesis causal, que no está disponible en la mayoría de las circunstancias, lo que supone una dificultad para hacer de este un criterio de inferencia. Los estudios experimentales aleatorizados a gran escala son extremadamente efectivos para eliminar la posibilidad de confusión y reducir el sesgo.
<i>Analogía</i>	Proporciona una fuente de hipótesis más elaboradas sobre las asociaciones objeto de estudio.	Si existen análogos causales previamente establecidos para la asociación bajo estudio, puede ser más fácil aceptar una relación causal. Cualquier idea que pueda derivarse de la analogía se ve perjudicada por la capacidad de los científicos de encontrar analogías en todas partes. La ausencia de analogías solo refleja falta de imaginación o experiencia, no la falsedad de la hipótesis.

*Es muy poco probable que haya ocurrido una asociación muy fuerte con un intervalo de confianza estrecho alrededor del riesgo relativo estimado debido a la variación aleatoria o que haya sucedido debido a factores de confusión o azar.

**Observaciones en las que la causa (en ciencias de la salud la intervención: exposición al agente etiológico, factor de riesgo o el tratamiento) siguió al efecto (manifestación de la enfermedad o curación) simplemente muestra que la causa no pudo haber causado el efecto y, así, esos casos, no proporcionan evidencia a favor o en contra de la hipótesis de que la exposición puede causar o curar la enfermedad en aquellos casos en los que la intervención preceda al resultado.

***Que la incidencia de la enfermedad debe aumentar en relación con la duración y la intensidad (dosis) del factor causal sospechado se remonta al origen de la medicina clínica moderna de Hermann Boerhaave (1668-1738), el histórico profesor de la Universidad de Leiden que afirmó que la asociación consistente entre un agente y una enfermedad no establece necesariamente una relación causal y propuso un principio de variación concomitante por el que "debería haber más factor causal sospechoso asociado con una enfermedad más frecuente o más grave, y menos con menos enfermedad".

****Uno de los ejemplos que Hill dio para coherencia fue el efecto histopatológico del tabaquismo en el epitelio bronquial

Es evidente, que a estos criterios se les puede atribuir, aparte de su origen inductivista, tal vez por él, un gran número de excepciones y reservas. De hecho, el propio Hill tenía sentimientos encontrados acerca de la utilidad de estos "puntos de vista"³²: «Ninguno de mis nueve puntos de vista puede suponer evidencia indiscutible a favor o en contra de la hipótesis causa-efecto y ninguno puede ser requerida como un *sine qua non*. Lo que pueden hacer, con mayor o menor fuerza, es ayudarnos a tomar una decisión sobre la cuestión fundamental: ¿hay alguna otra forma de explicar el conjunto de hechos que tenemos ante nosotros? ¿Hay alguna otra respuesta igual, o más, probable que causa-efecto?» (Hill, 1965) [Traducción libre]³³.

Es importante señalar que, a excepción de la temporalidad, tal vez ninguno de estos criterios sea necesario para establecer la causalidad. Sin embargo, cada uno de ellos aporta un indicio de su existencia, y cuando se pueden establecer la mayoría de ellos, la causalidad es muy probable.

Parece, pues que no existe una "regla de evidencia estricta" para juzgar la causalidad, conclusión que concuerda con las opiniones de Hume, Popper y otros de que las inferencias causales no pueden alcanzar la certeza de las deducciones lógicas y de que la causalidad no podría probarse de forma absoluta debido a la subjetividad del conocimiento y la falibilidad del razonamiento inductivo (Susser, 1991). Y aunque la aplicación de los criterios causales como ayuda para la inferencia sigue contando con numerosos defensores entre los científicos, muchos otros argumentan que considerar los criterios de una lista de verificación es realmente perjudicial ya que contamina el proceso inferencial (Rothman y Greenland, 2005).

Sin embargo, sería razonable esperar que el concepto de causa admitido reuniese una serie de requisitos mínimos que, de alguna manera, están implícitos en prácticamente todas las concepciones, definiciones y aproximaciones recogidas en las publicaciones consultadas sobre epidemiología y farmacovigilancia de las últimas décadas. Así, debería: 1) tener sentido en el contexto en el que se aplica y ser fácilmente comprensible para los destinatarios finales de la información (médicos y pacientes); 2) ser aplicable en todos o la mayoría de los casos (minimizar el número anomalías/excepciones); 3) tener la capacidad de explicar la evidencia (los resultados empíricos); 4) estar abierto a nuevas vías de conocimiento e investigación.

En definitiva, en lo que al ámbito de la epidemiología y la farmacología se refiere, el mejor concepto de causa sería el más útil, tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes, es decir aquel que aporte información adecuada para poder prevenir, diagnosticar, tratar o curar una enfermedad con la mayor eficacia y la mínima incidencia de acontecimientos adversos/desfavorables posibles.

³² En su publicación Hill decide no utilizar la palabra "criterios" para definir estas condiciones que propone como ayuda en la interpretación del tipo de asociación entre dos eventos.

³³ Es de destacar el hecho de que Hill se considera no solo el descubridor del papel causal del tabaco en el desarrollo del cáncer de pulmón sino también el pionero de los ensayos clínicos aleatorizados, realizados inicialmente bajo los auspicios del *British Medical Council* (Bothwell y Podolsky, 2016), en los que la relación causa/efecto puede evaluarse de una manera más objetiva, aislando los factores de interés.

Criterios conceptuales

En un estudio sobre el uso de datos epidemiológicos en las estimaciones cuantitativas del riesgo de cáncer humano, Sandra M. Brown estableció que el examen de la causalidad para una enfermedad dada comienza con el establecimiento de que existe un riesgo atribuible tras el que se puede establecer (podría ser simultáneamente) un riesgo relativo individual y/o riesgo atribuible porcentual (Brown, 1980). Este punto de vista adopta, pues, dos criterios conceptuales relacionados con:

- 1) las causas de la enfermedad
 - a) criterios basados en la relación entre agentes causales reales: con cuya presencia o exposición a los cuales se asocia la aparición de la enfermedad
- 2) las causas de la incidencia de la enfermedad (determinantes³⁴)
 - a) determinantes culturales-ambientales del riesgo: establecen el grado de exposición y/o la fracción expuesta
 - b) determinantes de la susceptibilidad cultural-ambiental y del huésped: establecen el grado de susceptibilidad y/o la fracción susceptible

Aún puede considerarse un tipo adicional de agentes causales, la exposición a los cuales se relaciona con la inducción de sintomatologías específicas de la enfermedad y que implican mecanismos relevantes, si no idénticos a, los involucrados en la aparición de la enfermedad, por lo que suelen ser difíciles de diferenciar de estos.

En cualquier caso, no es posible ignorar el hecho de que esta idea de la relación causal entre el grado de riesgo y la incidencia de la enfermedad no puede considerarse como una aportación estrictamente conceptual y novedosa (ni aún en el momento de ser propuesta) ya que lleva implícito el tradicional criterio de la relación dosis-respuesta, a la vez que impone un modelo de causas múltiples.

La figura 3 muestra un modelo de multicausalidad para la etiología de la anemia, que ilustra la participación de los múltiples tipos de causas y determinantes implicados y su interconexión. Entre ellas se incluyen causas biológicas directas como deficiencias de hierro, vitamina A y otros micronutrientes³⁵, seguidas de las causas inmediatas de estas deficiencias de micronutrientes, es decir, una dieta inadecuada y pérdidas fisiológicas de nutrientes (a través de la menstruación) y finalmente, las causas subyacentes: la alimentación insuficiente, la atención médica inadecuada y las malas prácticas higiénicas, todo ello influido a su vez por el nivel socioeconómico, la educación y otras características demográficas como la etnia y la ocupación (Nguyen, 2015).

³⁴ Acorde con la definición de epidemiología de la OMS (véase, nota la pie número 1) y con la definición de determinante como «cualquier factor que afecta un resultado (enfermedad)» (Susser, 1991).

³⁵ No especificados en la figura, pero se trata de las vitaminas B12, C y folato.

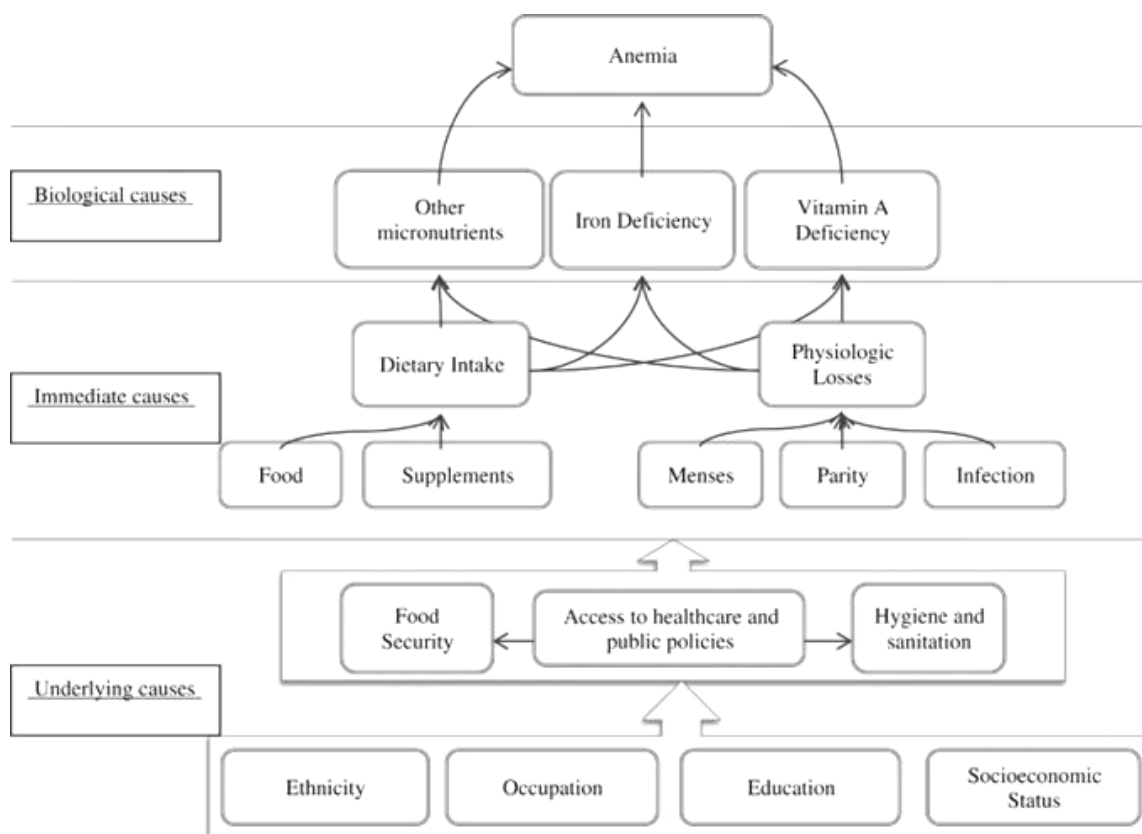


Figura 3.- Modelo de multicausalidad para la etiología de la anemia que ilustra la participación e interconexión de los múltiples tipos de causas y determinantes implicados en la manifestación de la enfermedad (tomado de Nguyen, 2015).

Criterios confirmacionales

Parece evidente que el establecimiento de la causalidad requiere la demostración de que un agente o factor "no solo está asociado con una enfermedad, sino que en realidad es la causa". Este es el sentido implícito en el primero de los postulados de Henle-Koch: "el agente patógeno debe estar siempre presente en los animales enfermos y ausente en los sanos" (tabla 1), que exige no solo la demostración empírica de la asociación sino también la constancia de la misma (bajo la exigencia de "siempre"), de alguna forma también relacionado con el criterio de consistencia de Hill. Como ya se discutió probablemente ninguna enfermedad cumpla este criterio (véanse las aclaraciones sobre los criterios para enfermedades crónicas no infecciosas propuestos por Yerushalmy y Palmer (1959), aunque la aproximación al mismo pueda considerarse razonable para gran número de enfermedades infecciosas. Conscientes de que la constancia y la consistencia de la asociación no prueban la causalidad, Henle y Koch hicieron hincapié en la especificidad de la asociación en el segundo postulado ("el patógeno no debe aparecer en otra enfermedad de forma fortuita o saprófita"), cuya exigencia básica se traduce esencialmente en la relación de "un agente con una enfermedad". Aceptado este principio básico, entonces la demostración de especificidad adquiere un significado causal, aunque de nuevo es probable que ninguna enfermedad cumpla idealmente este criterio.

A pesar de las dificultades para cumplir los requisitos, claramente las demandas de constancia y especificidad de asociación son más relevantes para las enfermedades infecciosas que para las crónicas y no infecciosas en general. Como una alternativa para estas últimas, Lilienfeld sugirió que "la asociación es 'específica' cuando se tiene en cuenta el aspecto cuantitativo de la asociación" (Lilienfeld, 1959) e introdujo el "grado de asociación" (equivalente a la fuerza de la asociación de Hill) como un

criterio confirmatorio. En este sentido, la "importancia relativa de los posibles agentes causales en la producción de la enfermedad es una medida de la fuerza" (Lilienfeld, 1959) y puede evaluarse en unos términos similares al riesgo relativo y porcentaje de riesgo atribuible propuestos por Brown (1980).

Tampoco deben olvidarse los requerimientos de coherencia y verosimilitud, ya que la evidencia debe basarse en lo que se puede justificar legítimamente, las observaciones deben estar lógicamente interrelacionadas dentro de los marcos históricos naturales y ser internamente coherentes con los mecanismos biológicos conocidos, y los puntos de vista resultantes deben tener importancia en términos de sugerir posibles puntos de intervención. En este sentido, la temporalidad de la asociación, que requiere que la causa se presente antes que el efecto, adquiere un gran significado epidemiológico. Pero, lógicamente, sería la evidencia experimental la prueba inequívoca de la confirmación de la hipótesis causal, una prueba que simplemente no está disponible en la mayoría de las circunstancias y en muchos de los casos en los que se dispone de datos experimentales, la confirmación no es posible debido a las dificultades que, a menudo, se encuentran en la interpretación de los resultados.

Criterios operacionales

Considerando que una de las principales razones para determinar los factores etiológicos y las causas de una enfermedad es poder usar este conocimiento con fines preventivos, la prevención se convierte en un criterio relevante para la causalidad (Lilienfeld, 1959), por ello parece pertinente considerar también los denominados criterios operacionales de causalidad. Al reconocer que "una de las mejores formas de establecer un agente como la causa de una enfermedad sería, por supuesto, prevenirla...", Robert J. Heubner introdujo formalmente la prevención como un criterio de causalidad con respecto a las enfermedades infecciosas en 1957 (Huebner, 1957); ese mismo año, Abraham M. Lilienfeld ratificó el criterio para las enfermedades no infecciosas (Lilienfeld, 1957). La aplicación general de este criterio fue discutida por Alfred J. Bollet, quien remonta este concepto a Claude Bernard (1813-1878), el célebre fisiólogo francés considerado el padre de la Medicina Experimental, y su conclusión intuitiva de que "la única prueba de que un fenómeno desempeña el papel de causa en relación con el otro es que al eliminar el primero, cesa el segundo" (citado por Bollet, 1964).

La prevención representa, por tanto, no solo un modo primario de intervención, sino también una prueba primaria de causalidad. Si eliminando el agente causal (al portador o al rasgo o hecho cultural/ambiental) o evitando la exposición al mismo se tiene éxito en la erradicación de la enfermedad se está proporcionando la prueba más directa posible de causalidad, ya que se está aportando una evidencia formal de causa necesaria y esto está en relación directa con el primer postulado de Henle-Koch y con el primer criterio conceptual relacionado con las causas de la enfermedad y es aquí, sin duda, donde terminan por dirigirse los esfuerzos del estudio de las causas en epidemiología: a la medicina preventiva y la salud pública, es decir, a proporcionar la base conceptual para la acción.

Conclusión

Con frecuencia se hace hincapié en que uno de los objetivos básicos de la ciencia es predecir eventos futuros tomando como referencia los hechos pasados. Tales predicciones se intentan hacer partiendo de las regularidades observadas y apelando a las relaciones causales, pero ¿qué se quiere decir cuando se habla de causalidad? Incluso para quienes la causalidad es el objeto de su trabajo, el concepto es en gran medida esquivo. Tradicionalmente los filósofos y los científicos que estudian el tema persiguen objetos de estudio muy diferentes. Mientras que aquellos están interesados en los principios generales de la causalidad, estos tienden a interesarse por ejemplos

particulares de relaciones causales. En salud pública el estudio de las causas se ha basado en gran medida en la metodología "caja negra", que desafortunadamente no aumenta el nivel de entendimiento, ya que el conocimiento solo puede avanzar si se consigue mirar dentro la caja negra para comprender los mecanismos subyacentes que conectan la causa y el efecto a nivel biológico.

En el ámbito de las ciencias de la salud, en particular en epidemiología y farmacovigilancia, las relaciones no son deterministas ni absolutamente ciertas y completas y se alejan de la visión regularista de Hume, ya que los efectos rara vez aparecen inmediatamente después de una exposición. Así, en la mayoría de los casos la opción más aconsejable es abandonar la definición tradicional y la consideración de causas como condiciones necesarias y suficientes en favor de un concepto más amplio, con un valor más práctico y preferiblemente aplicar las teorías probabilísticas, que se adaptan mejor a la naturaleza de las relaciones en esas disciplinas, ya que permiten tener en cuenta la incertidumbre asociada a la variabilidad y complejidad de las reacciones biológicas y de las múltiples causas que actúan de forma concomitante para producir un efecto.

Hill presentó sus criterios sobre la causalidad a mediados de los años 60 del pasado siglo, basándose en observaciones realizadas en la década anterior, mientras trataba de inferir si ciertas exposiciones en el lugar de trabajo podrían ser riesgos para la salud y si fumar podría causar cáncer de pulmón y cuando los agentes infecciosos eran las causas más conocidas de enfermedad (con la particularidad de que las relaciones en enfermedades infecciosas con el agente etiológico suelen ser unívocas). A pesar de todo, los criterios de Hill resultaron lo suficientemente útiles como para que, más de medio siglo después, aún se sigan considerando a la hora de examinar la posibilidad de una asociación causal entre la exposición a un factor de riesgo (o agente etiológico)/tratamiento y la manifestación/curación de una enfermedad y algunos de ellos todavía se utilizan para mostrar que una exposición tiene una relación causal con un resultado. Sin embargo, desde entonces ha habido numerosas contribuciones al tema que han hecho mucho para mejorar nuestra capacidad de establecer conexiones causales.

Con el cambio experimentado a mediados del siglo XX en la forma de enfermar, el equilibrio se desplazó desde las enfermedades infecciosas agudas (normalmente de causa conocida y unifactorial) a las enfermedades crónicas no infecciosas (cuya manifestación no siempre es fácil atribuir una causa conocida y un único factor desencadenante). Este cambio trajo aparejada una evolución conceptual de los criterios de causalidad que abandonaron gran parte de su naturaleza empírica en favor de un carácter más conceptual y sobre todo más confirmatorio, más operacional y más utilitario. Estos criterios constituyen herramientas muy valiosas para distinguir las asociaciones causales de las no causales, pero los criterios de evaluación de causalidad no definen la causalidad.

Hasta el momento, en su mayor parte, los epidemiólogos parecen eludir el tema de las propiedades inherentes de una causa y prefieren hablar de determinantes, exposiciones y factores de riesgo o categorizan tipos de causas de forma descriptiva (necesarias o suficientes, únicas o múltiples, directas o indirectas) sin abordar las propiedades y sin enfrentar los problemas de la definición de causa. Y, sin embargo, el concepto de causa es fundamental en la investigación y en la práctica clínica para determinar la medida en la que la exposición a un agente (o vector) causal, etiológico o farmacológico, puede producir un determinado resultado de salud, patológico o terapéutico.

En este sentido, es crucial que los profesionales de las ciencias de la salud sean conscientes de la trascendencia que puede tener sobre las intervenciones sanitarias la adopción de una definición determinada de causalidad (causa), que, en cualquier caso, parece razonable que debería ser la de mayor utilidad.

Referencias

- Beebe, H., Hitchcock, C. y Menzies, P. eds. (2009). *The Oxford Handbook of Causation*. Oxford: Oxford University Press. Disponible en: <http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199279739.001.0001/oxfordhb-9780199279739>. [Fecha de consulta 1 de diciembre de 2017].
- Bhopal, R. (1999). Paradigms in epidemiology textbooks: in the footsteps of Thomas Kuhn. *American Journal of Public Health*, 89, 1162–1165.
- Bollet, A.J. (1964). On seeking the cause of disease. *Clinical Research*, 12, 305-310.
- Bothwell, L. E. y Podolsky, S. H. (2016). The Emergence of the Randomized, Controlled Trial. *The New England Journal of Medicine*, 375(6), 501-504.
- Brown, S. M. (1980). The use of epidemiologic data in the assessment of cancer risk. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 4-2(3), 573-580.
- Dowe, P. (2008). Causal Processes. En: Zalta E. N. ed. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* [en línea]. Disponible en: <https://plato.stanford.edu/archives/fall2008/entries/causation-process/>. [Fecha de consulta 3 de diciembre de 2017].
- Evans, A.S. (1976). Causation and Disease: The Henle-Koch Postulates Revisited. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 49, 175-195.
- Hill, A. B. (1965). The Environment and disease: Association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58 (1965), 295–300.
- Hume, D. A. ([1739] 2001). *Tratado de la Naturaleza Humana*. Viquiera, V. trad. Libros en la Red. Edición Electrónica: Servicio de Publicaciones de la Diputación de Albacete. Disponible en: www.dipualba.es/publicaciones. [Fecha de acceso 30 de enero de 2018].
- Hitchcock C. (2008). Causation. En: Psillos S. y Curd M. eds. *The Routledge Companion to Philosophy of Science*. New York: Routledge. Taylor y Francis Group, pp. 317-26. Disponible en: [http://uwch-4.humanities.washington.edu/Texts/JOSH-H/Philosophy%20Guides,%20Analysis%20and%20Resources%20\(ver.2\)/Routledge/The%20Routledge%20Companion%20to%20Philosophy%20of%20Science%20\(Routledge%20Philosophy%20Companions\).pdf](http://uwch-4.humanities.washington.edu/Texts/JOSH-H/Philosophy%20Guides,%20Analysis%20and%20Resources%20(ver.2)/Routledge/The%20Routledge%20Companion%20to%20Philosophy%20of%20Science%20(Routledge%20Philosophy%20Companions).pdf) [Fecha de acceso 3 de diciembre de 2017].
- Huebner, R.J. (1957). The virologist's dilemma. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 67, 430-445.
- Koch R. (1890/1891). Ueber Bakteriologische Forschung. En: *Verhandlungen des X. Internationalen Medizinischen Kongresses*, Berlin 1890. Bd. I. Verlag von August Hirschwald. Disponible en la página de documentos del Robert Koch Institute: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?id=620>.
- Landes, J., Osimani, B. y Poellinger, R. (2017). Epistemology of causal inference in pharmacology. Towards a framework for the assessment of harms. *European Journal for Philosophy of Science* [en línea]. doi 10.1007/s13194-017-0169-1.
- Lilienfeld, A. M. (1957). Epidemiological methods and inferences in studies of non-infectious diseases. *Public Health Reports*, 72, 51-60.
- Lilienfeld, A.M. (1959). On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases-some comments. *Journal of Chronic Diseases*, 10, 41-46.
- Little, D. (1995). Causal Explanation in the Social Sciences. *The Southern Journal of Philosophy* 34(S1), 31-56.
- Lloyd, S. (2000). "Ultimate physical limits to computation". *Nature*, 406, 1047 – 1054.
- Lower, G. M. (1983). Conceptual/Operational Criteria of Causality: Relevance to Systematic Epidemiologic Theory. *Medical Hypotheses*, 11, 217-244.
- Martínez Muñoz, S. F. (1993). Probabilidad y la causalidad. En: Moulines, C. U. ed. *Enciclopedia Iberoamericana de Filosofía EIAF. Vol. 4. La ciencia: estructura y desarrollo*. Madrid: Editorial Trotta S.A., pp.111-126.
- Maclure, M. (1995). Karl Popper and his unending quest: an epidemiologic interpretation. *Epidemiology*, 6, 331–334.
- Menzies, Peter. (2001). Counterfactual Theories of Causation. En: Zalta, E. N. ed. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Ed. Invierno 2017) [en línea]. Disponible en: <https://plato.stanford.edu/entries/causation-counterfactual/> [Fecha de consulta 21 de noviembre de 2017].

- Morabia, A. (1991). On the Origin of Hill's Causal Criteria. *Epidemiology*, 2, 367-369.
- Nguyen, P.H., González-Casanova, I., Nguyen, H., et al. (2015). Multicausal etiology of anemia among women of reproductive age in Vietnam. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(1):107-13.
- Norton, J.D. (2003). Causation as folk science. *Philosophers' imprint*, 3 (4), 1-22. Disponible en: www.philosophersimprint.org/003004/.
- OMS (2017). Epidemiología. Temas de Salud. *Organización Mundial de la Salud* [en línea]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/epidemiology/es/>. [Fecha de consulta 19 de diciembre de 2017].
- Parascandola, M. y Weed, D. L. (2001). Causation in epidemiology. *Journal of Epidemiology Community Health*, 55, 905-912.
- Paul, L. A. (2009). Counterfactual Theories. En: Beebee, H., Hitchcock, C. y Menzies P. eds. *The Oxford Handbook of Causation*. Oxford: Oxford University Press. Disponible en: <http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199279739.001.0001/oxfordhb-9780199279739-e-0009>. [Fecha de consulta 28 de noviembre de 2017].
- Psillos, S. (2009). "Regularity Theories". En: Beebee, H., Hitchcock, C. y Menzies P. eds. *The Oxford Handbook of Causation* [en línea]. Oxford: Oxford University Press. Disponible en: <http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199279739.001.0001/oxfordhb-9780199279739-e-0008>. [Fecha de consulta 28 de noviembre de 2017].
- Rothman, K. J. (1976). Causes. *American Journal of Epidemiology*, 104, 587-592.
- Rothman, K. J. y Greenland, S. (2005). Causation and Causal Inference in Epidemiology. *American Journal of Public Health*, 95(S1), 144-150. doi:10.2105/AJPH.2004.059204.
- Stehbens, W. E. (1985). The Concept of Cause in Disease. *Journal of Chronic Diseases*, 38(11), 947-950.
- Susser, M. (1991). What is a Cause and How Do We Know One? A Grammar for Pragmatic Epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 133(7), 635-648.
- Villeneuve, P.J. y Mao, Y. (1994). Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Canadian Journal of Public Health*, 85, 385-388.
- Watts N.B. (2001). Observational data do not establish cause and effect. *Archives of Internal Medicine*, 161(5), 771-778.
- WHO (2002). The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of Medicinal Products. *World Health Organization*. Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2011/The%20Importance%20of%20Pharmacovigilance.pdf>. [Fecha de consulta 20 de diciembre de 2017].
- Woodward, J. (2001). Causation and Manipulability. En: Zalta, E. N. ed. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Invierno 2016) [en línea]. Disponible en: <https://plato.stanford.edu/entries/causation-mani/>. [Fecha de consulta 28 de noviembre de 2017].
- Woodward, J. (2009). Agency and Interventionist Theories. En: Beebee, H., Hitchcock, C. y Menzies P. eds. *The Oxford Handbook of Causation* [en línea]. Oxford: Oxford University Press. Disponible en: <http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199279739.001.0001/oxfordhb-9780199279739-e-0012>. [Fecha de consulta 28 de noviembre de 2017].
- Wynder, E. L. y Graham, E. A. (1950). Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. *Journal of American Medical Association*, 143, 329.
- Yerushalmy, J. y Palmer, C.E. (1959). On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases. *Journal of Chronic Diseases*, 10, 27-40.

Anexo: Declaración de integridad intelectual



FACULTAD DE FILOSOFÍA

Campus Miguel de Unamuno, Edificio F.E.S.
37007 - Salamanca
Tel . (34) 923 29 46 42
e-mail: masterfia@usal.es, adm.ffi@usal.es
<http://www.usal.es/webusal/node/29>

Declaración de integridad intelectual

Trabajo Fin Máster

Curso: 2017-2018

Título del trabajo: **Aproximación al análisis de las relaciones causales en las ciencias de la salud**

1. Sé que copiar es una forma de deshonestidad académica.
2. He leído el documento sobre cómo ser intelectualmente íntegro, estoy familiarizado con sus contenidos y he evitado todas las formas de plagio allí recogidas.
3. Cuando utilizo las palabras de otros, lo indico mediante el uso de comillas.
4. He referenciado todas las citas e igualmente el resto de ideas tomadas de otros.
5. No he plagiado mi propio trabajo.
6. No permitiré a otros que plagien mi trabajo.

Fecha: Salamanca, 25 de junio de 2018

Firmado: M^a Dolores Santos Buelga