

¹Juan O. Talavera,
²Niels H. Wachter-Rodarte,
³Rodolfo Rivas-Ruiz

Investigación clínica III. Estudios de causalidad

¹Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica

²Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica,
 Hospital de Especialidades

³Servicio de Escolares y Adolescentes, Hospital de Pediatría

Autores 1 y 2, Coordinación de Investigación en Salud

Centro Médico Nacional Siglo XXI,
 Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Juan O. Talavera.

Correo electrónico: jtalaverap@cis.gob.mx

Resumen

Si bien la necesidad de resolver un problema clínico lleva a establecer un punto de partida para abordarlo (estudio de riesgo, pronóstico o tratamiento), en todos los casos se busca atribuir causalidad. El razonamiento clínico desglosado en el libro *Clinical Epidemiology. The architecture of clinical research* ofrece una guía sencilla para entender este fenómeno y utiliza tres componentes estado basal, maniobra y desenlace. En este modelo se describen distintos errores sistemáticos (sesgos) que pueden ocurrir al soslayar características de esos tres componentes básicos. Las omisiones de características en el estado basal provocan un *ensamble inadecuado* de la población y el *sesgo de susceptibilidad*; en la aplicación o evaluación de la maniobra, el *sesgo de ejecución*; y en la evaluación del desenlace, el *sesgo de detección* y el *sesgo de transferencia*. Así, es importante hacer énfasis en que si esta forma de razonamiento facilita el entendimiento del fenómeno causal, las variables por seleccionar en los estudios a las que se les atribuirá o no causalidad requieren razonamientos clínicos adicionales que evalúen su pertinencia.

Palabras clave

investigación
 causalidad

Summary

The need to solve a clinical problem leads us to establish a starting point to address (risk, prognosis or treatment studies), all these cases seek to attribute causality. Clinical reasoning described in the book *Clinical Epidemiology. The architecture of clinical research*, offers a simple guide to understanding this phenomenon. And proposes three basic components: baseline, maneuver and outcome. In this model, different systematic errors (bias) are described, which may be favored by omitting characteristics of the three basic components. Thus, omissions in the baseline characteristics cause an improper assembly of the population and susceptibility bias, omissions in the application or evaluation of the maneuver provoke performance bias, and omissions in the assessment of out-come cause detection bias and transfer bias. Importantly, if this way of thinking facilitates understanding of the causal phenomenon, the appropriateness of the variables to be selected in the studies to which attribute or not causality, require additional arguments for evaluate clinical relevance.

Key words

research
 causality

Introducción

Cuando se trata de predecir un evento futuro, el médico tiene que distinguir dos procesos: uno que ocurre antes de que aparezca la enfermedad y otro que se desarrolla una vez que la enfermedad se ha presentado. Al primero se le conoce como *riesgo* y se caracteriza por la asociación entre una serie de factores presentes en el sujeto sano (conocidos como factores de riesgo) y el desarrollo de la enfermedad; al segundo se le conoce como *pronóstico* y se caracteriza por la asociación entre una serie de características presentes al principio de la enfermedad (conocidas

como indicadores pronósticos) y su desenlace. A estos dos acontecimientos se agregan múltiples intervenciones, ya sean preventivas o terapéuticas; las primeras tienen el objetivo de evitar la aparición de la enfermedad y las segundas, revertir o reducir el daño causado por ésta. El evento por el cual una condición basal (salud o enfermedad) se ve modificada por una maniobra (factores de riesgo, indicadores pronósticos o tratamiento), provocando una nueva condición conocida como desenlace (prevención o aparición de enfermedad y progresión o resolución del daño), corresponde a un suceso de causalidad. Es decir, en estos tres casos —ya sea que nuestro objetivo consista en iden-

tificar factores de riesgo, un agente etiológico, indicadores pronósticos o evaluar un tratamiento— se busca atribuir causalidad.

Si bien la necesidad de resolver un problema clínico nos lleva a establecer un punto de partida para poder abordarlo —estudio de riesgo, pronóstico o tratamiento—, en la realidad existe una fuerte asociación entre sus componentes. Por esta razón resulta indispensable que cuando se valore cualquiera de ellos se considere la pertinencia de los otros dos dentro de la evaluación, acción que frecuentemente se hace bajo el término de *control de factores de confusión*.

De esta manera, el estudio de causalidad para evaluar un tratamiento no se limita solo a la evaluación de la terapia sino que obliga a estimar la contribución de todos los indicadores pronósticos existentes en el estado basal que participan en la enfermedad correspondiente. De igual forma, cuando se quiere evitar con alguna maniobra la aparición de una enfermedad estamos obligados a evaluar los distintos factores de riesgo asociados específicamente con dicha enfermedad. Esta obligación de medir el impacto de los distintos factores de riesgo o indicadores pronóstico cuando se evalúa una terapia corresponde a la obligación de evaluar los distintos procedimientos terapéuticos, cuando lo que se desea evaluar son los factores de riesgo o indicadores pronóstico.

Razonamiento clínico en estudios de causalidad

El razonamiento clínico desglosado en el libro *Clinical Epidemiology. The architecture of clinical research* nos ofrece un enfoque sencillo para entender el fenómeno de causalidad. En la figura 1 se muestra el modelo base integrado por el estado basal, la maniobra y el desenlace. En este modelo se describen distintos errores sistemáticos (sesgos) que se pueden favorecer al omitir características de los tres componentes básicos.



Estado basal = sujeto sano o enfermo

Maniobra = factor de riesgo, factor pronóstico o terapia

Desenlace = aparición de enfermedad, resolución, limitación del daño o muerte del paciente enfermo

Figura 1 | Modelo base del fenómeno de causalidad

Errores en el estado basal

Los dos primeros errores se asocian con omisiones de características del estado basal, éstos son el ensamble inadecuado y el sesgo de susceptibilidad.

Ensamble inadecuado se refiere a la selección de una población no susceptible a presentar el desenlace buscado con una maniobra propuesta, por ejemplo, resulta poco práctico probar una vacuna en una población con baja incidencia de la enfermedad que pretendemos prevenir, porque el tamaño de muestra tendría que ser enorme; también resulta inconveniente querer evaluar el efecto protector sobre el riñón de un inhibidor de la ECA en una población de pacientes diabéticos de reciente diagnóstico, porque el seguimiento tendría que ser muy prolongado.

El *sesgo de susceptibilidad* hace alusión a la probabilidad premaniobra que tiene el sujeto de presentar cierto desenlace, por ejemplo, la presencia de sobrepeso u obesidad incrementa la probabilidad de un infarto en el paciente diabético, independientemente del mal control metabólico con el que curse.

Las características propias que deben describir al estado basal para evitar estos errores se muestran en las figuras 2a y 2b, es decir, la forma de selección de la población, la demarcación diagnóstica y la estratificación pronóstica.

Dentro de la estratificación pronóstica, la anatomohistológica ha sido utilizada como el principal indicador, sobre todo en oncología, seguida por el aspecto funcional. En la práctica clínica es común el uso de múltiples indicadores pronósticos con el fin de estadificar la enfermedad de acuerdo con la condición del paciente. Las siguientes agrupaciones de estratificación son las más comunes:

Primarias

- *Estratificación por estatus*: incluye el estado funcional y el nutricional del paciente. El *estado funcional* ha sido evaluado con escalas como la del Karnovsky o ECOG, basadas en

la capacidad del paciente para realizar sus actividades cotidianas, de tal forma que un paciente que no es autosuficiente está más afectado que aquel que puede realizar sus labores. El *estado nutricional* tiene impacto en la respuesta inmunológica y en la estabilidad hemodinámica. Se ha observado que pacientes con niveles bajos de albúmina presentan un incremento importante en la mortalidad en comparación con aquellos con niveles mayores. Otras formas de evaluar el estado nutricional pudieran ser el índice de masa corporal y el índice cintura-cadera, cuando se busca evaluar el impacto del sobrepeso o la distribución de la grasa corporal.

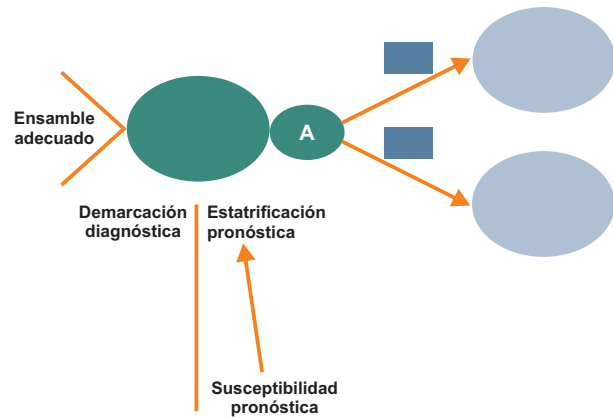
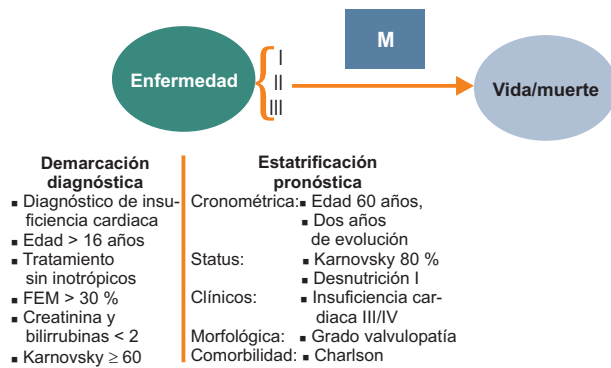
- *Estratificación morfológica*: se refiere a la localización y tipo de daño propio de la patología, así como a la estirpe histológica de las tumoraciones y a marcadores citogenéticos o inmunofenotípicos (por ejemplo, dos tumores con la misma extensión de la enfermedad pueden tener distinto pronóstico de acuerdo con la estirpe histológica, la presencia de marcadores tumorales o las alteraciones en el cariotipo; también, un paciente con falla cardíaca puede tener distinto pronóstico de acuerdo con el grado y tipo de daño valvular).
- *Estratificación clínica*: considera la severidad de la enfermedad, por ejemplo, el paciente con insuficiencia car-

a) Paciente con insuficiencia cardíaca por valvulopatía

b) Para evitar ensamble inadecuado y sesgo de susceptibilidad

Forma de selección de la población

- Por molestias del paciente o escrutinio poblacional
- Por referencia de otro hospital, registros de diagnóstico de ingreso o egreso



c) Análisis estratificado

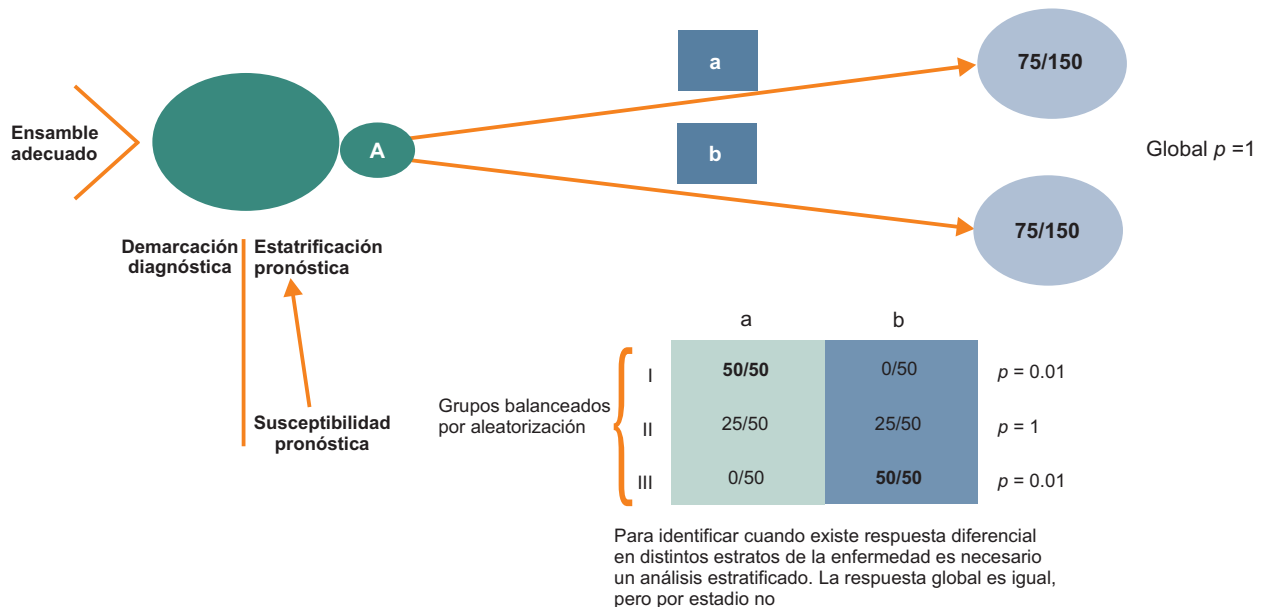


Figura 2 | Características por considerar en el estado basal

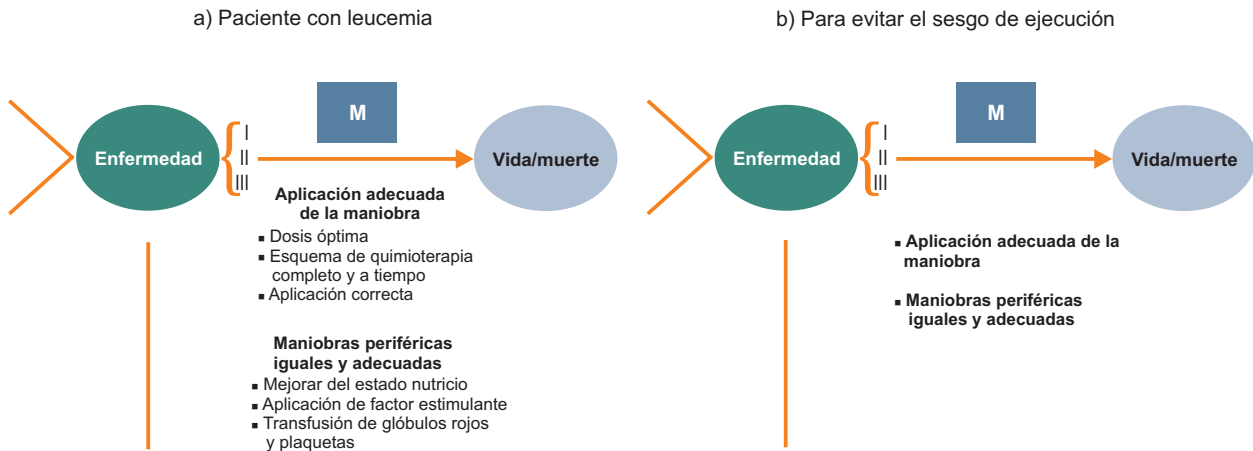


Figura 3 | Características por considerar en la maniobra

diaca grado IV (edema agudo pulmonar) no tiene la misma probabilidad de muerte que el paciente con grado II (disnea a moderados esfuerzos), aun cuando la afección anatómica en ambos casos sea una estenosis mitral con el mismo diámetro de apertura valvular.

- **Estratificación cronométrica:** considera dos componentes, la edad del paciente y la duración de la enfermedad. En cuanto a la primera, muchas enfermedades tienen mayor impacto en los extremos de la vida y se asocian con mayor susceptibilidad a un desenlace desfavorable; asimismo, el sujeto mayor tiene una esperanza de vida menor. Respecto a la duración de la enfermedad, si dos pacientes tienen el mismo daño pero en uno la enfermedad es de inicio reciente mientras en el otro de larga evolución, el pronóstico será mejor en el último por una menor agresividad de la enfermedad.
- **Estratificación por comorbilidad:** se refiere a la coexistencia de algún otro proceso patológico que pueda alterar el resultado de interés. Los distintos padecimientos ejercen diferente impacto sobre el desenlace, e incluso en un mismo padecimiento el impacto está generalmente en relación con el grado de afección, por ejemplo, en un paciente con infarto agudo del miocardio el pronóstico es mejor cuando la comorbilidad es artritis reumatoide que cuando es diabetes mellitus.
- **Estratificación por maniobra:** aquí pueden identificarse dos apartados: el primero y más utilizado es la respuesta temprana a una maniobra terapéutica, es decir, se espera un mejor pronóstico ante una respuesta favorable en forma temprana. El segundo se refiere al impacto adverso de una maniobra, ya sea diagnóstica (como una prueba de esfuerzo) o terapéutica (como el uso de antineoplásicos). Se conoce que prácticamente cualquier maniobra conlleva un riesgo, sin embargo, no en todas es de la

misma magnitud. De tal forma, para cualquier terapia que se indique habrá que considerar la seguridad de los fármacos como un indicador pronóstico. El efecto global benéfico del tratamiento parte de las características de las maniobras, al igual que los eventos adversos no inmediatos en el desenlace.

- **Estratificación por herencia:** se ha identificado el impacto que tiene la carga genética como factor de riesgo para varias enfermedades y con la mayor agresividad de éstas o mayor riesgo de daño a órgano blanco, como en la diabetes.

Secundarias

- Las condiciones sociales, económicas y culturales, así como la forma de afrontar la enfermedad suelen tener un impacto menor que los componentes biológicos dentro del pronóstico, sin embargo, en ocasiones son determinantes, como tener acceso a servicios de salud en eventos urgentes o el cambio de estilo de vida en algunas enfermedades crónicas.

Una estrategia propia de los ensayos clínicos para evitar el sesgo de susceptibilidad es la asignación aleatoria de los sujetos al brazo de tratamiento, con la que se busca, entre otras cosas, que los factores conocidos y no conocidos relacionados potencialmente con el desenlace queden distribuidos de forma equilibrada entre los grupos por comparar. Otros beneficios es evitar que quien asigna se vea tentado a situar a un sujeto con mejor pronóstico a algún brazo en particular y, finalmente, facilita el cegamiento de los tratamientos. Debe quedar claro que si bien con la asignación aleatoria se busca que los grupos por comparar queden distribuidos en su estado basal en forma homogénea, no muestra el efecto de las maniobras en los distintos estratos (figura 2c).

Errores en la maniobra

El tercer error sistemático, conocido como *sesgo de ejecución*, se asocia con omisiones en la aplicación o evaluación de la maniobra, y se refiere a las diferencias generadas por la distinta calidad entre las maniobras por comparar o por la utilización desigual de maniobras adicionales entre los grupos (también conocidas como maniobras periféricas), por ejemplo, no es lo mismo una cirugía realizada por un cirujano recién graduado que la realizada por el médico con amplia experiencia, ni resultan comparables dos maniobras cuando en una de ellas los pacientes son nutridos o llevados a hemoglobina normal, mientras que en el otro grupo no. Las

características que deben considerarse en las maniobras para evitar estos errores se muestran en las figuras 3a y 3b, las cuales consisten en la aplicación adecuada de la maniobra y la aplicación por igual de maniobras periféricas.

En los ensayos clínicos existe una estrategia propia con la que se busca evitar el error en la aplicación inadecuada de la maniobra, conocida como *análisis por intención a tratamiento*, que consiste en analizar a los sujetos en el grupo al cual fueron asignados al inicio del estudio, independientemente de que hayan cumplido o no el protocolo terapéutico. En los estudios observacionales, dado que no existe la asignación aleatoria de la maniobra, se gradúa la maniobra al interior de los grupos, con lo que se pueden comparar los distintos grados de calidad en la aplicación de la maniobra.

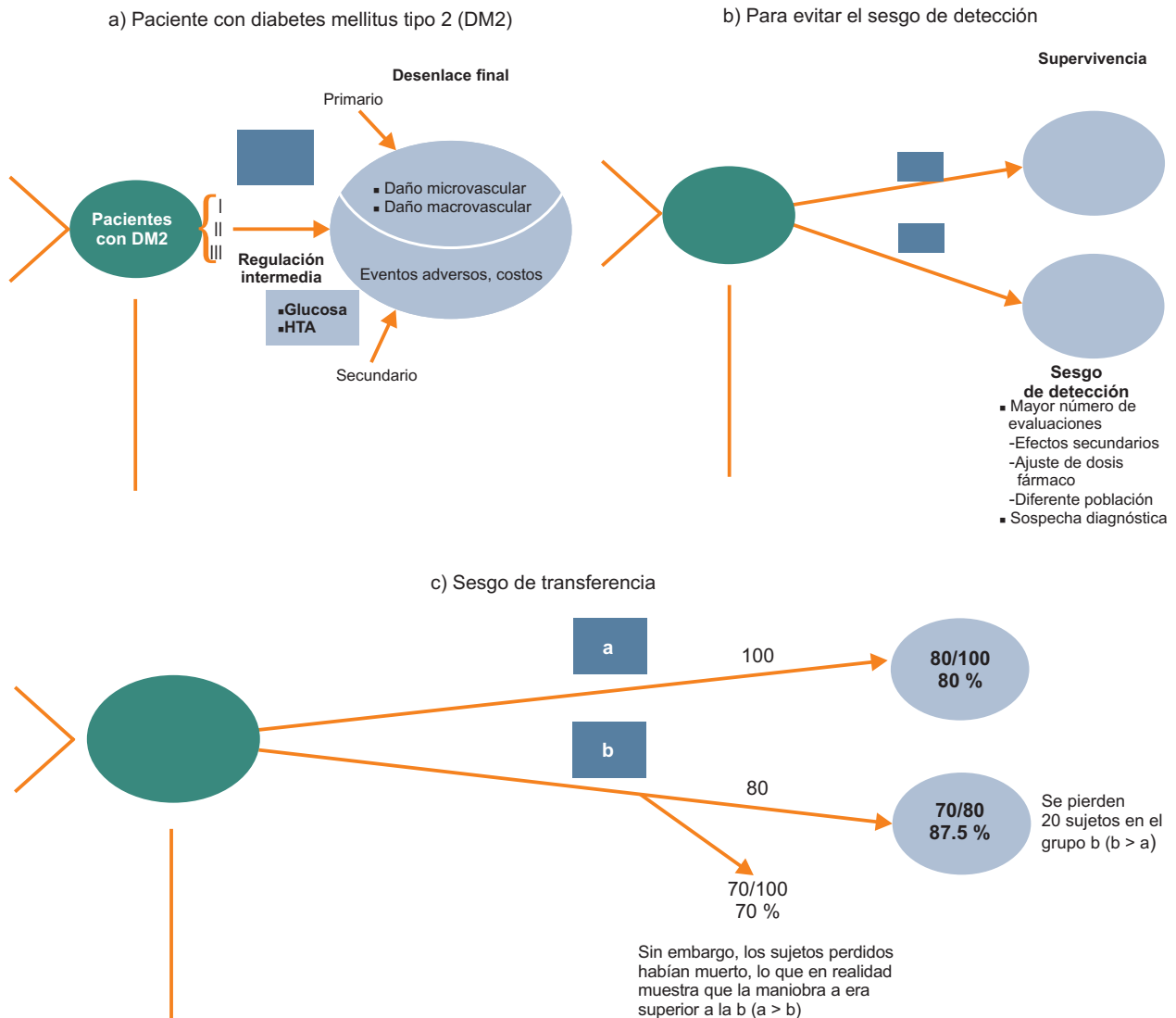


Figura 4 | Principal característica por considerar al evaluar el desenlace

Errores en el desenlace

Durante la evaluación del desenlace se da el sesgo de detección, relativo a la detección desigual del desenlace entre los grupos y que se presenta principalmente por dos razones:

- Un mayor número de evaluaciones en algún grupo, debido principalmente a más efectos secundarios, un ajuste continuo de la dosis o a la comparación de poblaciones con accesibilidad médica distinta.
- La presencia de sospecha diagnóstica.

En la evaluación del desenlace es importante identificar si se trata de un desenlace final o una regulación intermedia, por ejemplo, en el paciente diabético el desenlace final es evitar daño a órgano blanco, sin embargo, una regulación intermedia es el control de la glucosa; esta última puede considerarse un desenlace final si en el paciente descontrolado se busca disminuir la sintomatología.

Otro aspecto importante en la evaluación del desenlace es la identificación y diferenciación entre el desenlace primario y el secundario. Este punto resulta relevante ya que tanto los criterios de selección, la estratificación pronóstica, la maniobra y la estimación del tamaño de muestra se realizan sobre el desenlace primario y no sobre el secundario. Por lo tanto, los resultados obtenidos en la mayoría de estudios son solo exploratorios para desenlaces secundarios (figuras 4a y 4b).

El último sesgo tiene que ver también con el desenlace y se genera por la pérdida de los sujetos en estudio y se conoce como *sesgo de transferencia* (figura 4c). Si bien en estudios

proyectivos se incrementa el tamaño de muestra 20 % considerando las posibles pérdidas, es importante hacer énfasis en que este incremento no resuelve el sesgo de transferencia, sino más bien mantiene la estabilidad de los datos.

Consideraciones finales

En los estudios longitudinales resulta fácil aplicar esta guía para estudiar el fenómeno de causalidad; en los transversales continúa siendo aplicable, pero constituye un mayor reto que se traduce en la creación de un modelo artificial en cuanto al establecimiento temporal de sus componentes. Se recomienda tomar en cuenta los elementos aquí descritos no solo para la lectura de un estudio de causalidad sino también para la creación de una propuesta de investigación.

Es importante insistir que si esta forma de razonamiento facilita el entendimiento del fenómeno causal, lo apropiado en las variables por seleccionar a las que se les atribuirá o no causalidad, es tomar en cuenta las consideraciones clínicas adicionales que evalúan su pertinencia. Los principios básicos fueron descritos en 1965 por sir Austin Bradford Hill y fueron actualizados en el año 2000 por Kaufman y Poole; seguramente con el paso del tiempo habrá de aumentar el número de factores por considerar cuando se juzgue una posible relación causal.

Esperamos que el enfoque de causalidad aquí descrito que desglosa la base de la práctica clínica, facilite la interpretación de la literatura médica y sirva de guía para plantear propuestas de investigación e incrementar la calidad de la atención médica.

Bibliografía

1. Charlson ME, Frederic LS. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives; a traditional cohort approach vs. a new case control methodology. *J Chron Dis* 1987;40:31-39.
2. Feinstein AR. *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research.* Philadelphia: WB Saunders; 1985.
3. Feinstein AR. Directionality and scientific Inference. *J Clin Epidemiol* 1989;42:829-833.
4. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical epidemiology: the essentials.* 2nd. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.
5. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology.* Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 2008.
6. Sackett D, Haynes R, Tugwell P. *Epidemiología clínica una ciencia básica para la medicina clínica.* Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1989.
7. Talavera JO. Pronóstico. En: Ramiro M, Lifshitz A, Halabe J, Frati A, editores. *El internista. Medicina interna para internistas.* 3a. ed. México: Nieto Editores; 2008. p. 1893-1898.