

## Programa de investigación médica

### I. Introducción

IGNACIO MENDEZ RAMIREZ\*

Este simposio tiene como objetivo presentar las ideas centrales que se han expuesto en los cursos de Estímulo a la Investigación Médica que la Academia Nacional de Medicina ha emprendido dentro de su programa de Educación Médica Continua.

Los cursos son de 18 horas y se imparten exclusivamente las ideas necesarias para que los médicos participantes puedan elegir la estructura de investigación más adecuada a sus propósitos y recursos. Posteriormente, se discuten las ideas que les permitan elaborar un protocolo de investigación adecuado a la estructura elegida: la tesis central, ya que resulta más fácil la elaboración de un protocolo de investigación, si éste únicamente contempla aquellos aspectos generales relativos a la estructura de investigación que se pretende usar. Se han elaborado ocho diferentes formas de protocolos de acuerdo a las estructuras más comunes y se presentan en el libro que es base de estos cursos, junto con los conceptos necesarios para su elaboración y análisis.

Así, en los estudios descriptivos no se requiere una hipótesis, aunque por supuesto, como en todos los casos se requiere establecer claramente los objetivos de investigación. Usualmente estos estudios involucran una población única y una preocupación del investigador debe ser el trabajar con individuos representativos de su población, la llamada validez externa de la investigación.

En los estudios comparativos, el propósito fundamental es comparar dos o más poblaciones para poder apoyar o contradecir una hipótesis sobre la etiología, la patogénesis, la prevención o la modificación del curso de una enfermedad. Estas hipótesis se establecen en términos de relaciones de causalidad. En estos trabajos es imperativo tener la llamada validez interna o comparabilidad, la que consiste en eliminar el mayor número de aquellos factores, llamados de confusión, que oscurecen o enmascaran la relación de causalidad investigada.

Las diferentes estructuras de investigación que se pueden emplear tienen mayor o menor facilidad para lograr la validez externa e interna y para eliminar otros problemas como los de medición, pérdida de sujetos de estudio, etc. Además algunas son muy rápidas y baratas, mientras que otras no lo son. Sin embargo, todas

\* Académico numerario

son válidas dependiendo del tipo de conocimientos que fundamentan la investigación, de los medios materiales, humanos, financieros y de tiempo de que se disponga, y de los objetivos concretos del estudio.

Se hará una exposición sobre los criterios que permiten clasificar las estructuras de investigación y las ocho estructuras resultantes. Comentarios sobre las investigaciones de tipo descriptivo, en las que no hay hipótesis central y deben servir de base, para futuras investigaciones, que pretendan contrastar hipótesis de causalidad y también para sugerir estas hipótesis. Ideas generales de las estructuras de investigación comparativas, es decir, las que pretenden contrastar una hipótesis de causalidad para que se den posteriormente lineamientos para la profilaxis y la terapéutica de la enfermedad. Conceptos de causalidad en medicina, enfatizando la necesidad de abandonar la idea de causalidad determinística para utilizar el de causalidad probabilística y porque es necesario el realizar diversas investigaciones con diferentes estructuras para apoyar a este último concepto de causalidad y finalmente una breve exposición sobre la marcha del programa de Estimulo a la Investigación Médica de la Academia y de sus primeros logros.

## II. Diferentes tipos de estudio

SERGIO FLORES\*

Las características de un protocolo de investigación, desde el punto de vista metodológico han recibido diferentes enfoques, tratando de reunir los elementos necesarios que permitan su fácil y sencilla estructuración; sin embargo, la formación básica del investigador generalmente, influye en la interpretación de los conceptos, da como resultado una enorme y compleja serie de estructuras de investigación con diferente terminología que complica aún más el desarrollo de las investigaciones y provoca incluso apatía en la estructuración del protocolo de investigación.

### Utilidad de diferentes protocolos en el desarrollo de la investigación

Las diferentes modalidades a las que se somete a una investigación y los cuidados necesarios para conservar desde el punto de vista metodológico su diseño ade-

cuado, hacen necesaria la estructuración de diferentes protocolos de investigación, que se adecuen a las necesidades del investigador, eviten la duplicidad de esfuerzos y permitan una forma fluida y eficaz de lograr el término de la investigación en forma satisfactoria.

De aquí que el Dr. Méndez y su grupo de trabajo se haya abocado a la necesidad de establecer un nexo entre las diferentes estructuras de investigación. La presente clasificación, la que es aplicada en el taller , Introducción a la Investigación médica auspiciado por la Academia Nacional de Medicina, trata de unir las diferentes estructuras de investigación en forma sencilla y práctica, mediante la integración de los diferentes conceptos que existen al respecto en la literatura, sometiéndolos al análisis multidisciplinario con el enfoque proporcionado por el especialista en metodología, el epidemiólogo, el estadístico y el clínico.

Con objeto de lograr una expresión didáctica de la mayoría de las estructuras comunmente usadas, este enfoque permite cumplir el objetivo fundamental de apoyar y fomentar la investigación, proporcionando herramientas útiles que permitan complementar las investigaciones ya en realización, y establezcan al mismo tiempo, conceptos básicos de metodología que permitan planear futuras investigaciones.

Así hemos podido constatar a través de los talleres impartidos, la forma en que este sistema proporciona un método simple y eficaz de impartir conceptos que permiten lograr la mejor comprensión de aspectos metodológicos indispensables en la realización de una Investigación y la forma en que proporciona un panorama de las diferentes variantes que puede seguir el protocolo de investigación, estableciendo verdaderas líneas de trabajo para el Investigador.

### Criterios de clasificación

La parte medular en el análisis del protocolo de investigación esta basada en la implementación de cuatro criterios de clasificación, a partir de los cuales es posible establecer ocho estructuras de investigación. Dichos criterios son:

Epoca de captación de la información,  
Evolución del fenómeno estudiado,  
Intervención del investigador,  
Tipo de razonamiento usado.

Desglosaremos cada uno de estos criterios para su mejor comprensión y análisis:

#### I. Epoca de captación de la información

a) Estudios Retrospectivos: Son aquellos estudios en

\*Por invitación

los cuales la información requerida fue captada en el pasado y con fines ajenos al trabajo de investigación que se pretende realizar. Existen obvias desventajas en buscar la información requerida y adecuarla a los criterios actuales del investigador necesarios para incluir las unidades en el estudio.

b) **Retrospectivo con seguimiento:** Son los estudios en los cuales una parte de la información fue captada en el pasado y otra será captada en el futuro. Para fines de clasificación estos estudios son considerados de tipo retrospectivo.

c) **Prospectivo:** Son aquellos en los cuales la información será captada en el futuro, lo que proporciona la ventaja de poder diseñar adecuadamente las variables de interés de acuerdo a los criterios del investigador y explícitamente para los fines de dicha investigación.

## II. Evolución del fenómeno estudiado

a) **Estudios longitudinales:** Son aquellas investigaciones donde se realizan varias mediciones de la o las variables de interés. Implica el seguimiento en tiempo de las unidades para poder determinar su evolución.

b) **Transversales:** Son aquellos estudios donde la medición de las variables de interés se realiza en una sola ocasión, sin pretender evaluar la evolución de los grupos de unidades. Debe enfatizarse el concepto de que esta medición no necesariamente debe realizarse al mismo tiempo en cada una de las unidades.

## III. Intervención del investigador

a) **Estudios observacionales:** Son los estudios en los cuales el investigador se limita únicamente a describir el fenómeno a realizar las mediciones, sin modificar a voluntad ninguno de los factores que intervienen en el proceso de la investigación.

b) **Experimentales:** Son los que el investigador modifica a voluntad una o más de las variables sujetas a estudio, modificando generalmente aquellas consideradas como causantes en el establecimiento de una relación causa—efecto. Quizá, el aspecto fundamental de este tipo de estudios es la posibilidad de asignar al azar las unidades, a diferentes variantes del factor considerado como causal lo que permite un mejor control de posibles factores de confusión, disminuyendo las posibilidades de error al interpretarse los resultados obtenidos de la investigación.

## IV. Tipo de razonamiento que guía el estudio

a) **Estudios Descriptivos:** Son aquellos en donde se cuenta con una sola población que se pretende describir

en función de un grupo de variables y por tanto no poseen una hipótesis central. Es posible que pueda poseer un grupo de hipótesis referidas a la búsqueda sistemática de asociación entre diferentes grupos variables, pero no una verdadera hipótesis central, ya que no hay, la posibilidad de contrastarla.

b) **Comparativos:** Son en los cuales existen dos o más poblaciones, que se desean comparar en algunas variables para poder contrastar una o varias hipótesis centrales.

Este tipo de estudios comparativos, puede presentar para fines de clasificación dos variantes:

—**De causa a efecto:** Donde se investigan dos o más grupos de unidades que se exponen a un factor considerado como *causa* y se siguen en el tiempo para conocer su repercusión manifestada como *efecto* a través de establecer en que proporción ocurre dicho efecto en cada uno de los grupos expuestos (cuadro 1).

Cuadro 1. ESTUDIO COMPARATIVO DE CAUSA — EFECTO

	PASADO	PRESENTE	FUTURO
--	--------	----------	--------

CAUSA —→ EFECTO

CAUSA —→ EFECTO

Las unidades a estudiar son identificadas en el pasado y siguen a través del tiempo hasta el presente para identificar la proporción en que ocurre cada uno de los factores estudiados. Puede así mismo iniciarse el estudio en el presente y seguirse en el tiempo futuro.

—**De Efecto a Causa:** Son los estudios donde se parte de dos o más grupos de unidades que presentan variantes de un factor considerado como *efecto* para retroceder en el tiempo, hacia el pasado y determinar el posible factor *causal* a través de establecer en que proporción existía en los diferentes grupos. (cuadro 2).

Como fue mencionado previamente las combinaciones apropiadas de estos criterios, proporciona ocho estructuras de investigación como es esquematizado en el siguiente cuadro, ya que su combinación matemática entre si esta limita a combinaciones que metodológicamente no pueden ser posibles o que requieren únicamente un tipo de combinación para ser factible como es el caso del estudio experimental, que únicamente puede ser; Prospectivo, Longitudinal, Comparativo o Experimental (cuadro 3).

**Cuadro 2**  
**ESTUDIO COMPARATIVO DE EFECTO-CAUSA**

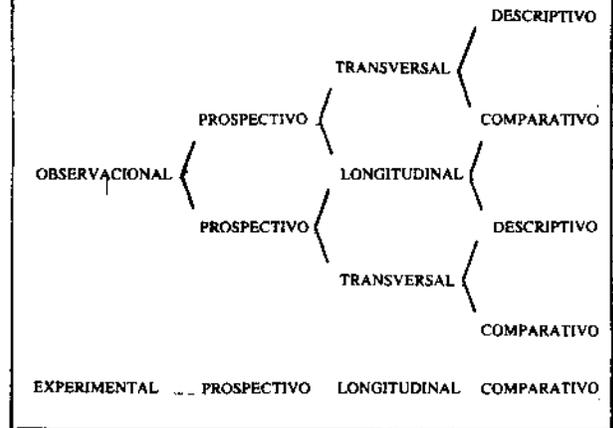
PASADO	PRESENTE	FUTURO
--------	----------	--------

CAUSA ← EFECTO

Las unidades estudiadas son identificadas en el presente y se retrocede en el tiempo para determinar el posible factor causal.

Con fines didácticos y de fácil seguimiento a través del desarrollo de las investigaciones, estas diferentes estructuras han sido colocadas en una matriz donde se especifica el número de instructivo que desglosa paso por paso los elementos necesarios para su mejor realización, el nombre con el que frecuentemente se conoce este tipo de estudio y el número de protocolo al que pertenece. Así por ejemplo, el instructivo uno es usado para la elaboración de una encuesta, que de ser descriptiva corresponde al protocolo uno y de ser comparativa al protocolo dos. (cuadro 4).

**Cuadro 3**



La correcta combinación de los criterios mencionados proporciona ocho diferentes estructuras de investigación fácilmente adecuables a las necesidades del investigador.

**Cuadro 4**  
**MATRIZ DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ESTUDIO**

INSTRUCTIVO	CRITERIOS				NOMBRE DEL TIPO DE ESTUDIO	PROTOCOLO
	Observacional	Prospectivo o Retrospectivo	Transversal	Descriptivo Comparativo		
1	Observacional	Prospectivo o Retrospectivo	Transversal	Descriptivo Comparativo	Encuesta Descriptiva Encuesta Comparativa	1 2
2	Observacional	Retrospectivo	Longitudinal	Descriptivo	Revisión de Casos	3
3	Observacional	Retrospectivo	Longitudinal	Comparativo de Causa-Efecto	Casos y Controles	4
4	Observacional	Retrospectivo	Longitudinal	Comparativo de Efecto-Causa	Perspectiva Histórica	5
5	Observacional	Prospectivo	Longitudinal	Descriptivo	Estudio de una cohorte Estudio de varias cohortes	6
				Comparativo		7
6	Experimental	Prospectivo	Longitudinal	Comparativo	Experimento	8

De esta forma, en el manual elaborado e incluido en la realización del taller es posible contar con una forma de protocolo para ser llenada y un instructivo, que desglosa paso por paso los elementos necesarios en la realización del tipo de protocolo adecuado al tipo de investigación que se pretende realizar. Se incluyen así conceptos fundamentales a tenerse en cuenta, los que al ser comprendidos proporcionan al mismo tiempo nuevas alternativas al investigador en la realización de su proyecto, lo que ha podido ser constatado en los diferentes talleres impartidos. Así mismo este enfoque puede modificar la estructura de la investigación o bien sugerir nuevas alternativas de protocolo de investigación para realizar en el futuro de acuerdo a las preferencias del investigador y a la necesidad de apoyar con bases cada vez más firmes el concepto de causalidad

### **Instructivo específico de cada uno de los protocolos de investigación**

Finalmente, y dado que se menciona repetidamente en esta exposición la necesidad de un método didáctico que fomente el desarrollo de protocolos y no constituya un obstáculo a su elaboración, creo importante mencionar los puntos fundamentales que toca el instructivo y son los que permiten una mejor comprensión de los conceptos estadísticos:

—Estructura de la Investigación: Mediante un esquema ubicado en tiempo se representan las poblaciones objetivo y la población muestra, así como los aspectos necesarios en su seguimiento haciendo énfasis en los detalles que deben cuidarse a lo largo de la investigación para asegurar su representatividad y con esto las conclusiones obtenidas puedan ser extrapoladas al término de la investigación.

—Las características generales de la población en base a los elementos necesarios para su correcta definición por medio de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

—La forma de ubicar las poblaciones en tiempo y espacio, facilitando la labor del investigador.

—El diseño estadístico del muestreo, tomando en cuenta las necesidades específicas para cada una de las estructuras de investigación que son referidas a un apéndice donde se establecen aspectos indispensables de: cuando muestrear, que muestrear, como muestrear, diferentes métodos de muestreo y la necesidad de comparabilidad en los casos que la estructura de investigación requiera de esto.

—La especificación de variables en forma correcta y la necesidad de establecer cual es su forma de medición.

—El proceso involucrado en la captación de la información poniendo especial énfasis en las definiciones utilizadas y la necesidad de que los datos satisfagan los criterios de validez.

—El análisis e interpretación de los datos en la búsqueda de asociaciones entre variables, estableciendo cuales son las pruebas matemáticas más adecuadas para su realización en base al tipo de variable manejada; así como una explicación detallada de las pruebas paramétricas y no paramétricas más comunes.

—El cálculo del tamaño de muestra, aspecto sumamente importante e inquietante, como hemos podido constatar a través de los diferentes talleres, especificándose los procedimientos necesarios para calcular adecuadamente el número de unidades a estudiar, y los conceptos que se derivan de su inadecuado cálculo, con las posibles repercusiones en el campo del conocimiento.

### **Conclusiones**

En conclusión, es posible mencionar que el desarrollo del taller tomando en cuenta los criterios mencionados permite un abordaje didáctico a las necesidades del investigador proporcionando conceptos básicos de metodología y establece la necesidad de diferentes estructuras de investigación que faciliten la labor del investigador evitando una sola forma de protocolo, rígida en algunos aspectos, que no permite la extensión de las ideas del investigador en los aspectos que considera fundamentales para el desarrollo de su proyecto.

Lejos de ser probablemente el método ideal el análisis del protocolo basado en una primera parte común a las ocho diferentes estructuras (Título, antecedentes, objetivo, hipótesis); para posteriormente abrirse en ocho diferentes estructuras que se seleccionan de acuerdo al interés del investigador; para posteriormente reunirse nuevamente en una tercera parte (recursos, logística, ética y referencias) común nuevamente a los ocho protocolos; constituye un método accesible para lograr el objetivo fundamental del apoyo y difusión de la investigación.

### **III. Estudios descriptivos**

LAURA MORENO\*

#### *Representatividad (validez externa)*

Uno de los intereses principales en la mayoría de los trabajos de investigación, independientemente del tipo de estudio, radica en poder extrapolar las conclusiones obtenidas en la muestra estudiada a la población objetivo. Cuando esto es posible, se dice que el estudio tiene validez externa.

\*Por invitación.

La validez externa o representativa de la muestra dependerá de varios factores:

a) La definición de la población objetivo en relación a su ubicación temporal y espacial, definiciones operacionales de los factores en estudio como son la entidad nosológica, las características inherentes en los individuos. Es necesario definir los criterios de inclusión de exclusión y de eliminación de las unidades en el estudio.

b) Procesos de medición. Como procedimientos de diagnóstico clínico de laboratorio y gabinete en los diversos padecimientos, cuestionarios y entrevistas para determinar el estado socioeconómico o de salud mental o alguna otra característica en la población.

c) Forma de seleccionar la muestra. Durante la selección de la muestra puede haber sesgos que alteren la representatividad de la misma haciendo que el estudio pierda validez externa. Entre estos existen tres de particular importancia:

—Sesgos de selección por parte del investigador. Se presentan cuando el investigador capta únicamente un subsector de la población. Ejemplo elegir individuos con un padecimiento en estado avanzado o con niveles socioeconómicos predominantemente altos, cuando se pretende extrapolar las conclusiones a todos los estadios y niveles socioeconómicos.

—Sesgos de autoselección iatrotropicos. Se presentan cuando los individuos muestreados poseen alguna característica que los hace tener mayor probabilidad de ser muestreados. Por ejemplo un estudio sobre el uso de anticonceptivos orales en derechohabientes del IMSS no extrapolable a toda la población de México. Iatrotropico es aquel factor que hace que se busque la atención médica. Otro ejemplo sería un estudio con pacientes de artritis que llegan a un consultorio privado, dichos individuos son los que pueden pagar la atención médica y no son representativos de toda la población de artríticos.

—Sesgos de autoselección inherentes. Se presentan cuando un factor de riesgo esta asociado a una característica inherente al individuo. Por ejemplo, el uso de píldoras anticonceptivas está asociado con niveles económicos altos; hacer ejercicio físico vigoroso está asociado con un sistema cardiovascular eficiente. En estos casos no se puede extrapolar los resultados a toda la población de mujeres si usasen píldoras anticonceptivas o bien a toda la población si realizara ejercicio físico vigoroso.

Ya que la investigación en los estudios retrospectivos se realiza en base a expedientes, algunos de estos sesgos se pueden eliminar siempre y cuando el investigador esté consciente de ellos y los pueda medir. Esto lo puede conseguir utilizando técnicas de estratificación o igualación de atributos. En los estudios prospectivos los sesgos de selección por parte del investigador e iatrotropicos se pueden eliminar seleccionando la muestra en forma aleatoria; sin embargo, los sesgos de autoselección inherentes son más difíciles de eliminar y

llevarán en consecuencia a reducir la población objetivo para conservar la representatividad (validez externa).

La forma en que se selecciona la muestra es fundamental en la validez externa. Existen varias maneras de llegar a la unidad última de muestreo, las más usadas son: simple, estratificado, polietápico y polietápico estratificado. El simple es cuando el marco permite llegar directamente a las unidades últimas de muestreo y no se hace una clasificación previa de dichas unidades.

El muestreo estratificado consiste en dividir a la población de acuerdo a las características importantes para la representatividad (estratos). Los estratos constituyen subdivisiones de la población que se muestrean por separado.

De cada estrato se obtiene una muestra por separado para asegurar que todos ellos queden representados en la muestra. Por ejemplo: la muestra la constituyen niños escolares del Distrito Federal, los estratos podrían ser: Diferentes grupos de edad, sexo, diferente grado escolar, diferentes niveles socioeconómicos, etc.

El muestreo por etapas debe realizarse cuando el marco de muestreo no identifique a todas las unidades de muestreo o cuando el costo sea elevado por la dispersión de la muestra resultante con un muestreo directo. En el muestreo por etapas la población se divide en subgrupos o conglomerados de los elementos de estudio. En una primera etapa se obtiene una muestra de conglomerados y únicamente de los conglomerados que cayeron en la muestra se obtiene a su vez una muestra. Ejemplo: para muestrear a los habitantes de la ciudad se puede partir de un plano que identifique las colonias (unidades primarias de muestreo) después se toma una muestra de algunas colonias. En las colonias seleccionadas se identifican manzanas (unidades secundarias de muestreo) y se muestran algunas manzanas. En cada manzana seleccionada se identifican las viviendas (unidades terciarias de muestreo) y se muestrean algunas viviendas. En cada vivienda seleccionada se identifican los individuos y se puede estudiar a todos o bien muestrearlos (unidades últimas de muestreo). También deberá realizarse muestreo por etapas cuando a pesar de contar con un listado de las unidades últimas de muestreo, una muestra simple quede muy dispersa, esto es que el localizar a las unidades seleccionadas sea lento y costoso. Por ejemplo: al realizar un muestreo simple y seleccionar a 2000 de los derechohabientes del IMSS en el D. F. a la muestra resultaría muy dispersa. Si se toman primero algunas clínicas al azar y de ellas se seleccionan al azar algunos derechohabientes; la muestra no queda tan dispersa y por tanto es más barato su localización, ya que solo se tendrá que acudir a las clínicas seleccionadas.

Para cada etapa o estrato o en el muestreo de una sola etapa existen varios métodos par obtener la muestra.

—*Muestreo aleatorio simple.*— Es aquel en el que todas las unidades tienen la misma probabilidad de quedar incluidas en la muestra. Para esto conviene uti-

lizar tablas de números aleatorios, tarjetas numeradas, dados a cualquier otro método similar.

—*Muestreo sistemático.*— Una vez definido el tamaño de muestra, este número se utiliza como divisor del total de elementos con que se cuenta. El resultado cociente constituya un número al que llamamos K. Se toma un número seleccionado al azar entre 1 y K. A este último se le suma K sucesivamente hasta alcanzar el número de unidades en la muestra.

—*Muestreo proporcional al tamaño.*— Si se tiene una población cuyas unidades varían en “tamaño” en forma importante (variable conocida), y la variable de interés es proporcional a dicha variable conocida, es conveniente seleccionar las unidades que forman la muestra con una probabilidad proporcional al tamaño. Ejemplo: supóngase que se pretende conocer el número de pacientes atendidos en una institución formada por muchos hospitales. En este caso la unidad última de muestreo es hospitales y la variable de interés es el número de pacientes atendidos.

Si se cuenta con un listado de hospitales, en el que se consigna el número de camas para cada uno de ellos, se deberá seleccionar a los hospitales con probabilidad proporcional al número de camas. De esta manera la muestra resultará mejor representada ya que los hospitales con mayor número de camas que contribuyen más al total de pacientes, tendrán mayores oportunidades de aparecer en la muestra.

## Estudios descriptivos

### I. Introducción

Los estudios descriptivos se pueden considerar como estudios sencillos en su metodología y de gran utilidad en la planeación de estudios futuros.

Existen múltiples ejemplos de estudios descriptivos clásicos que dieron pautas en la resolución de problemas de salud o bien sentaron bases para estudios futuros.

Un ejemplo es el estudio de cólera realizado por John Snow en 1848 en Londres Inglaterra.

El estudio inicial fue descriptivo partiendo de la observación de los casos de cólera y su relación con el río Thames y posteriormente se implementaron estudios causa efecto.<sup>1</sup>

*Definición:* Los estudios descriptivos son aquellos en los que se estudia una sola población, se pretende describir la situación de la población con base en diferentes variables. No se tiene hipótesis central, aunque el estudio puede servir para sugerir hipótesis contrastables posteriormente.

*Diferentes estudios descriptivos:* De acuerdo a la clasificación de Méndez y Col<sup>2</sup> existe tres estudios

descriptivos: “Encuesta Descriptiva”, “Revisión de Casos”, “Estudio de una Cohorte”.

### II. Encuesta descriptiva

La encuesta descriptiva es un estudio observacional, prospectivo o retrospectivo, transversal y descriptivo. No existe interferencia por parte del investigador en el fenómeno estudiado, la información que se maneja puede haber sido captada en el pasado, o bien se captará en el futuro, se hace una sola medición de la o las variables involucradas en el estudio y solo se estudia una población.

*Usos:* Este tipo de estudios es útil para conocer la prevalencia de características o padecimientos en una población. Se utilizan para sentar bases de estudios posteriores de diseños más complejo, se consideran estudios exploratorios. Otro de sus usos importantes es la determinación de valores normales y tipo de distribución de una característica en una población.

*Desventajas:* En este estudio existen algunas desventajas importantes, en especial cuando el estudio es retrospectivo una gran desventaja se considera el que la información que se utiliza haya sido captada en el pasado con fines ajenos a la investigación, y generalmente la información no es muy confiable ya que los criterios con los que fue colectada no son uniformes. Además esta información resulta muy difícil o imposible de ser válida.

Otras desventajas comunes para este tipo de estudios ya sea retrospectivos y prospectivos son que no es posible hacer comparaciones válidas con otras poblaciones ni tampoco se puede conocer la evolución del fenómeno estudiado y no es factible establecer relación de causalidad.

Un ejemplo de una encuesta descriptiva es el estudio de hipertensión arterial en el municipio de Toluca, México, realizado por el Dr. González Camaño y Col en el año de 1980.

Los objetivos del estudio eran conocer la prevalencia de hipertensión arterial en el municipio de Toluca y relacionarla con el nivel socio económico edad, sexo, ocupación y estado civil.

Se obtuvo una muestra aleatoria de 1878 habitantes de 59 localidades, de edades comprendidas entre los 30 y 40 años.

Entre otros resultados se encontraron diferencias significativas en relación a ocupación, las cifras más altas fueron para profesionistas e industriales, etc. También se encontraron diferencias significativas en relación a sexo y edad, la hipertensión fue más frecuente en mujeres de más de 40 años.<sup>3</sup>

### III. Revisión de casos

Es un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo. Estudio que se realiza con mucha frecuencia en hospitales.

No se modifica el fenómeno estudiado, la información que se utiliza fue captada en el pasado con fines ajenos a la investigación, se realizan varias mediciones de las variables involucradas en el estudio y solo se cuenta con una población. Lo que se pretende en este tipo de diseños es conocer la evolución en el pasado del fenómeno estudiado en base a variables que se miden secuencialmente.

La información que se usa se encuentra consignada en documentos como son: expedientes clínicos, grabaciones, placas radiográficas, registros encefalográficos, etc.

*Usos:* Este tipo de estudios son útiles en la búsqueda sistemática de asociaciones entre variables para sugerir hipótesis de causalidad con la información completa, permite determinar relaciones temporales entre eventos.

El estudio de revisión de casos es de gran utilidad para sentar bases de estudios posteriores.

*Desventajas:* La gran desventaja de este estudio es que por estar basado en información ya captada para otros fines, generalmente no existe unificación de criterios ni estandarización de las mediciones realizadas. Es muy común encontrar que los expedientes clínicos estén incompletos y que la información consignada haya sido captada por diversos médicos, además de que en ocasiones adolecen de información fundamental para la investigación.

Es muy difícil la validación de estos datos, no es válido hacer comparaciones con otras poblaciones.

La representatividad que se obtiene no es buena lo que impide hacer inferencias.

Dicho en otras palabras, no es posible extrapolar los resultados obtenidos de estudiar la experiencia del Hospital Inglés en relación a lupus eritematoso, al Hospital General de la SSA, ya que las características de ambas poblaciones son completamente diferentes.

Para ejemplificar lo antes mencionado voy a referirme al estudio realizado por el Dr. Rafael Chávez Domínguez en 1980, en donde estudió la experiencia del Instituto Nacional de Cardiología en hipertensión arterial.

El estudio se efectuó usando la información existente en los archivos del Instituto Nacional de Cardiología. Se revisaron los expedientes de los pacientes atendidos en el lapso de 20 años (1954—1974). Se estudiaron 15,037 casos que reunieron los criterios de hipertensión arterial.

El objetivo primordial era conocer padecimientos agregados a la hipertensión arterial, no fue posible dilucidar si la hipertensión arterial había sido causa o efecto de otros padecimientos como afecciones renales, cardiopatía esclerosa, cardiopatía pulmonar crónica etc.<sup>4</sup>

### *Estudio de una cohorte*

El estudio de una cohorte es un estudio, observacional prospectivo, longitudinal y descriptivo.

Se entiende por cohorte un grupo de individuos que comparten una característica y que se siguen en el futuro.

En este estudio el investigador no interfiere en el fenómeno estudiado, se estudia una sola población la que se sigue en el futuro y con el fin de conocer su evolución se realizan dos o más mediciones de las variables involucradas en el estudio.

*Usos:* Los estudios de una cohorte son útiles en la búsqueda sistemática de asociaciones entre variables controlando la temporalidad, para sugerir hipótesis.

Da una descripción completa de los efectos subsecuentes a la exposición a factores de riesgo o tratamiento, medidas profilácticas, etc.

Permite conocer las tasas de progresión, la evolución de la enfermedad e historia natural de la misma. Es de gran utilidad en estudios de crecimiento y desarrollo.

Es posible hacer inferencias ya que se obtiene buena representatividad de la población objetivo.

En este tipo de estudio existe una gran ventaja ya que es posible efectuar mediciones con criterios uniformes, las variables involucradas tienen toda la flexibilidad que el investigador requiera y en medición es sistemática lo que nos permite obtener información de buena calidad.

*Desventajas:* En los estudios de una cohorte no se pueden establecer relaciones de causalidad, se requiere de un gran número de sujetos cuando el evento es raro, además de que existe el riesgo de perder unidades en el desarrollo del estudio, ya que en ocasiones el seguimiento puede ser prolongado. Otra desventaja es que pueden existir modificaciones en el comportamiento de los sujetos en estudio debido al seguimiento.

El estudio realizado por un grupo de investigadores de Chicago ejemplifica bien este tipo de estudios.

El objetivo del trabajo era conocer la mortalidad en relación a cifras de T. A. que presentaban los individuos al inicio del estudio.

Se estudiaron 1329 hombres de 40 a 59 años de edad empleados de una compañía de gas en Chicago.

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron: que los individuos no presentaron evidencia de cardiopatía coronaria. El grupo se siguió durante 10 años en los que se les determinaron las cifras de tensión

arterial periódicamente y se valoró el estado de salud.

Se terminó en 10 años que duró el estudio, se concluyó que la probabilidad de morir estaba relacionada a las cifras de tensión arterial diastólica. En el grupo de hombres con cifras diastólicas iniciales de 80 mm Hg y menos, se encontró una mortalidad de 81/1000 y en el de presión diastólica de 110 mm Hg o mayores la mortalidad fue de 374/1000 o sea casi cinco veces mayor.

#### IV. Estudios comparativos

DALIA NAMIHIRA—GUERRERO\*

En el lenguaje epidemiológico a los estudios comparativos también se les denomina estudios analíticos, de ahí el nombre de epidemiología analítica.

El propósito fundamental de estos diseños es contrastar hipótesis referentes a la causalidad de un fenómeno, como por ejemplo, conocer la etiología de una enfermedad.

En la encuesta comparativa, en la que en un mismo momento se miden la exposición al factor de riesgo\*\* (causa) y el efecto, no se puede derivar ninguna relación de temporalidad entre ellos. Todos los demás diseños son longitudinales, ya que existen por lo menos dos ó mas mediciones de la o las mismas variables y por lo tanto puede conocerse la relación temporal entre el factor de riesgo y el efecto. El clásico ejemplo sería la medición de los cambios en el estado de salud de un enfermo antes y después de la administración de un fármaco dando previamente la definición operacional de "cambios en el estado de salud"

En este escrito me referiré esencialmente a los diseños comparativos y longitudinales.

#### Diseños observacionales y comparativos

De acuerdo a la hipótesis planteada y al grado de dificultad práctica, será el tipo de estudio propuesto, y de acuerdo a éste existirá mayor ó menor grado de confianza en el conocimiento sobre la relación de causalidad.

Es universalmente conocido que los estudios experimentales son los diseños más potentes para encontrar la explicación de un fenómeno. En apoyo a esto, Cornfield (1954) señalaba "nosotros creemos que si hacemos que un evento suceda, entonces lo entenderemos

mejor que si solamente lo observamos". Sin embargo este diseño a menudo no está disponible al investigador médico por razones principalmente éticas, logísticas y de costo.

Para ilustrar esta limitación de la experimentación en humanos conviene considerar la relación de la exposición prenatal a Dietil—estil—bestrol (DES) y el desarrollo subsecuente de adenocarcinoma en las hijas. Un estudio experimental comprendería la asignación aleatoria a dos grupos, de mujeres embarazadas, uno con Dietil—estilbestrol (DES) y el otro con placebo. Desde el punto de vista ético, la inducción intencionada de cáncer no puede estar justificada e incluso la presencia de cáncer se observaría alrededor de dos décadas después de aplicada la maniobra.

Estos problemas hicieron que los epidemiólogos desarrollaran otro tipo de diseños no experimentales con el fin de vislumbrar la etiología de las enfermedades. Así la investigación observacional es frecuentemente la única manera aceptable de investigar una relación de causalidad en humanos.

Aunque pueden existir mayor número de diseños comparativos observacionales originados de la combinación de dos ó más diseños básicos, llamados diseños híbridos (Kleinbaum G. D. 1982), el número básico se puede reducir a tres. Los estudios de casos y controles, la perspectiva histórica y el estudio de cohortes.

Los dos primeros en esencia son retrospectivos, pero su diferencia principal radica en el enfoque que utilizan en el estudio del fenómeno.

El diseño de casos y controles (Sartwell. P. E. 1974), también llamado Trohc (Feinstein, A. 1973), o caso—referente (Mittinen, O. S. 1976) ó en algunos casos mal llamado únicamente retrospectivo, parte de que el seguimiento a población va del efecto a la causa, es decir, la selección de los sujetos a estudiar radica en presentar casos ó no (enfermedad ó condición), se colecta para ambos grupos información respecto a la pasada exposición a uno ó varios factores de riesgo relevantes al desarrollo del efecto. Después se compara la proporción o grado de exposición, entre los grupos de casos y de controles.

En los estudios de perspectiva histórica llamados también cohortes retrospectivas (MacMahon, B. 1970) o estudios no concurrentes en terminología de Lilienfeld, se selecciona a los sujetos de acuerdo a la exposición pasada o no a uno o varios factores de riesgos (causa), siguiendo su evolución para determinar cual es la proporción de sujetos que desarrolló el efecto (enfermedad ó condición) tanto en el grupo expuesto como en el no expuesto.

Ambos enfoques permiten estimar el riesgo de enfermedad a través del cálculo del riesgo relativo, pero entre ambos existen diferencias metodológicas importantes.

\*Instituto Nacional de Pediatría

\*\*Factor de riesgo, en términos estadísticos se define como aquel que aumenta la probabilidad de enfermedad.

## Diseño de casos y controles

El enfoque que utiliza el diseño de casos y controles ha sido aplicado por los investigadores biomédicos durante más de un siglo (Lilienfeld y Lilienfeld 1979) y quizás sea la mayor contribución a la epidemiología analítica. El estudio de casos y controles data de 1926 con el artículo de Lane — Claypon sobre el papel de los factores reproductivos y su relación con el cáncer mamario. En un estudio realizado por Fletcher, R y Fletcher, S. W. sobre el uso de este diseño en tres revistas clínicas, se encontró un aumento del 2 al 8 por ciento entre 1956 y 1976.

El diseño de casos y controles ha ayudado a discernir la etiología de un gran número de enfermedades crónico—degenerativas, tales como la relación de tabaquismo y cáncer broncogénico (Schreck y Col. 1950; Wynder y Graham 1950; Levin Goldstein y Gerhardt 1950), anticonceptivos orales y tromboflebitis (Satwell, P. E. y Col).

Este diseño se utiliza frecuentemente como estrategia metodológica cuando la enfermedad está en fase exploratoria, es decir cuando el número de hipótesis por investigar es considerable. Así el propósito de estos estudios es conocer lo suficiente acerca de las posibles causas de la enfermedad en cuestión y proponer una hipótesis más específica y lo suficientemente convincente para justificar investigaciones más detalladas con otras estructuras. Un ejemplo de ello lo constituye el estudio sobre el uso de estrógenos (Diethyl—estil—bestrol) por la madre durante el primer trimestre del embarazo y el desarrollo de cáncer vaginal en las hijas nacidas en esos embarazos (Herbst y Col 1971).

Algunos autores sugieren que el estudio de casos y controles es útil en la búsqueda etiológica de enfermedades raras (prevalencia menor del 51 por ciento y con periodos de latencia prolongados, sin embargo, Kleinbaum G. D. y Col (1982), señalan que permite al investigador el estudio de enfermedades con cualquier periodo de latencia y duración. (Cuadro 1).

Otras ventajas del estudio de casos y controles son la estrategia utilizada en el muestreo y el corto periodo de duración, lo que lo hace menos costoso que el diseño de cohortes.

A pesar de las ventajas señaladas, este diseño ha creado un gran número de controversias entre los epidemiólogos (Ibrahim, 1979; Mann y Col 1979) debido a las diferencias metodológicas que presenta con respecto al experimento clásico.

Las principales limitaciones del estudio se derivan de dos características clave: la información respecto al factor de riesgo se obtiene después de la ocurrencia de la enfermedad, y los grupos a comparar el de los casos y el de controles son seleccionados a partir de diferentes poblaciones objetivo. Esto hace que sea difícil asegurar la comparabilidad de los grupos respecto a factores externos diferentes al factor de riesgo. Otra limitación metodológica es que el efecto (enfermedad o con-

Cuadro 1

LATENCIA		
DURACION	AGUDA	CRONICA
AGUDA	Influenza Botulismo Síndrome tóxico	Cáncer pancreático Leucemia aguda Episodio agudo de esquizofrenia
CRONICA	Sífilis Tuberculosis Espina bífida	Hipertensión Osteoartritis Demencia Senil

dicción) debe de ser medido con una variable en escala categórica presente *versus* ausente (casos y controles) por lo tanto, este diseño no es apropiado para explorar posibles efectos de tipo continuo sobre la salud causados por ciertos factores de riesgo. Además, ya que el recabar información depende de datos ya colectados—los cuales pueden haber sido captados en forma no estandarizada ó estar incompletos respecto a la exposición al factor de riesgo—, esta información debe de obtenerse mediante entrevista ó cuestionario. Los datos obtenidos de esta manera pueden presentar errores humanos substanciales tales como el llamado “recuerdo selectivo”, que generalmente hace que la asociación observada entre el factor de riesgo (causa) y la enfermedad (efecto) sea más fuerte que la asociación real.

### Perspectiva histórica

El diseño de perspectiva histórica tiene como objeto identificar determinantes ambientales, con el fin de detectar en especial enfermedades específicamente raras con periodos prolongados de latencia.

En este estudio el resultado de interés ya ocurrió antes del inicio de la investigación, es decir, todos los eventos pertinentes (Causa—efecto) ya han ocurrido cuando se inicia el estudio.

Los grupos a comparar se forman tomando en cuenta la experiencia estimada de exposición a través del uso de registros (MacMahon G. y Pugh, T. F. 1970). El ejemplo clásico de este diseño es la investigación de un brote por intoxicación alimentaria; generalmente el investigador localiza a los individuos del grupo en el cual la epidemia ocurrió, obtiene información sobre los alimentos ingeridos, calcula las tasas de ataque para los

expuestos y no expuestos a cada uno de los alimentos, y determina así la causa de la epidemia.

Los grupos laborales han proporcionado una fuente primordial de información por haber estado expuestos intensamente a productos químicos, físicos y otros agentes productores de enfermedad y porque la información puede ser obtenida de registros de empleo, seguros médicos ó similares.

El diseño es útil para evaluar una terapéutica ó la calidad de la atención médica. Valdespino J, y Col 1981, evaluaron la eficacia de una sala de terapia intensiva en pacientes con infarto del miocardio comparada con la atención de una sala de medicina interna en pacientes similares.

Las desventajas que presenta radican en su estructura, ya que la información respecto a la exposición pasada de los sujetos, debe de estar consignada en registros, por lo que es difícil identificar a las unidades de los grupos de expuestos y no expuestos.

### **Diseño de cohortes:**

El diseño de cohortes llamado también estudios concurrentes (Lilienfeld 1970) o mal llamados estudios de seguimiento, a diferencia de los dos anteriores es prospectivo, es decir, el diseño permite la determinación precisa del grado de exposición de cada sujeto antes del inicio de la enfermedad.

Los grupos de personas que tuvieron alguna experiencia en común ó que comparten algún atributo específico se denominan "cohortes". Estos grupos son observados durante un tiempo definido, con el fin de conocer la frecuencia de enfermedad ó condición que se presenta en cada una de las cohortes.

El estudio de cohortes puede involucrar una cohorte fija, la cual es seguida por un periodo de tiempo determinado ó una población dinámica para la cual el periodo de observación de cada sujeto es conocido ó especificado por el investigador.

Generalmente la manera de seleccionar los grupos expuestos y los grupos a comparar es a partir de una sola población. Una forma alternativa es obtenerlos de poblaciones diferentes, asumiendo que éstas son semejantes con respecto a factores diferentes a la exposición y una tercera forma es comparar el riesgo de enfermedad del grupo expuesto con el riesgo de enfermedad de la población general (tasas de incidencia por edad y país específico); sin embargo esta última forma de comparación puede estar sujeta a un gran número de sesgos potenciales.

La mayor ventaja que representan los estudios de cohortes es la de poder determinar la relación de temporalidad entre la exposición al factor de riesgo y la enfermedad ó condición en estudio. Así, también permiten estimar el tiempo de aparición de la enfermedad.

El diseño de cohortes es aplicable al estudio de exposiciones raras, ya que los grupos a comparar pueden formarse de acuerdo al grado de exposición. Un

ejemplo lo tenemos en las cohortes de los sobrevivientes de la explosión de la bomba atómica y los efectos de dosis bajas de radiación (Beebe, W. G. 1981). Los problemas que se presentan en este diseño son en relación a la pérdida de unidades— que puede ser previa a la definición de las cohortes—. Ello limita la generalización de los resultados observados, ó bien pérdidas ocurridas después de iniciada la investigación, causadas por migración ó muerte ajena a la causa de estudio, afectando ello la validez de los hallazgos.

En la mayoría de los estudios de cohorte existe una sola medición de la exposición al riesgo, la cual se efectúa en el momento de ingreso a la cohorte, sin embargo, durante el transcurso de observación un número apreciable de unidades puede cambiar de estatus en cuanto a la exposición, por lo que es recomendable efectuar separadamente el examen del desenlace de aquellos individuos que cambiaron de nivel de exposición. Tal fue el caso de los estudios efectuados en los mineros de uranio y en los estudios de Framingham.

Este diseño también sobresale en el estudio de enfermedades ó eventos frecuentes, como es el caso de las enfermedades infecciosas o coronarias.

Debido a que el factor de riesgo debe de ser observado al inicio, el diseño no es apropiado para generar nuevas hipótesis etiológicas en relación a una enfermedad después de que el período de seguimiento se ha iniciado. Aún más, el estudio de cohortes no es eficiente ni estadística ni prácticamente para la investigación de enfermedades raras, ya que el factor información debe ser obtenido en un gran número de sujetos en el cual un número pequeño se convertirá en casos.

Los factores tiempo y recursos son las limitaciones más importantes de esta estructura.

### **Diseño experimental**

Respecto al diseño experimental brevemente mencionaré algunas de sus ventajas, aunque por ser un tema amplio amerita tratarse específicamente.

Una de las ventajas fundamentales del método experimental es que permite al investigador separar el problema principal en subproblemas y estudiarlos de uno en uno a través de una serie de experimentos separados con suposiciones causales simples.

En un experimento el investigador puede seleccionar la variación de los factores en estudio (maniobra), ya sea de manera simple, combinada o en secuencia. Puede modificarlos cuantitativa, cualitativa y temporalmente. Un ejemplo de ello sería la prueba de una nueva vacuna en la que el investigador selecciona la dosis, el esquema y la vía de administración.

Con los experimentos se elaboran cadenas causales, que a su vez permiten controlar o intervenir en cualquier punto de la secuencia. Un experimento aporta una variedad de métodos para remover los factores de confusión (aquellos que modifican la respuesta pero que no están bajo estudio). Uno de los métodos es la

homogenización o el control directo y consiste en el uso de una especie o cepa particular de organismo, con el fin de remover la varfabilidad genética en la respuesta.

Un segundo método es eliminar aquellos efectos modificadores sin control directo experimental, incluyendo algunos cuya presencia es desconocida por el investigador, y ello es posible a través de la aleatorización.

Por último quisiera enfatizar que cuando es posible estudiar un fenómeno con este tipo de diseño, este proporciona el máximo apoyo a la causalidad.

**Estimación del riesgo en los estudios comparativos:** Uno de los principales objetivos de los estudios comparativos es la estimación del riesgo de enfermedad.

Como se ha señalado, en el diseño de casos y controles, los grupos se obtienen de poblaciones diferentes y la información sobre la exposición es obtenida después de que el estado de enfermedad es determinado. Por lo tanto, el riesgo relativo (medida de grado de asociación) puede ser estimado a través de la razón de momios (de la exposición) esto es, la razón de momios puede ser un estimador indirecto del riesgo relativo cuando la enfermedad es rara y la prevalencia de exposición en los controles describe adecuadamente la experiencia de las personas no enfermas (Cornfield 1951). (Cuadro 2).

En el diseño de perspectiva histórica y de cohortes los sujetos en estudio pueden distribuirse en la misma tabla de contingencia. Sin embargo, a pesar de que superficialmente las tablas parecen semejantes, las celdas de entrada se obtienen de una manera diferente. (White y Bailar, 1956)

En el diseño de casos y controles (efecto—causa) el investigador muestrea a los enfermos y no enfermos.

En el diseño de cohortes el investigador toma una muestra de los sujetos expuestos y no expuestos.

## REFERENCIAS

1. ANDERSON. S., y Col.; *Statistical Methods for Comparative Studies*. Techniques for bias reduction. John Wiley and Sons. 1980.
2. BEEBE. W. G. *The atomic bomb survivors and the problem of the low—dose radiation effects*. Am. J. Epid. 114: 1981; 761.
3. CORNFIELD. J. *A method of estimating comparative rates from clinical data application to cancer of the lung, breast and cervix*. J. Nat. Cancer. Inst. 11: 1951. 1229.
4. CORNFIELD. J. y HAENZEL. W.: *Some aspects of retrospective studies*. J. Chron. Dis. 11:1968; 523.
5. FEINSTEIN. A.: *Clinical biostatistics XX*. Clin. Pharmacol. Ther. 14: 1973; 291.
6. FLETCHER. R. y FLETCHER. S. W.: *Research architecture in general medical journal*. Annual meeting of the Sydenham Society. 1978.
7. KEHRBERG. W. M.; LATHAM. H. R.; HASLAM. T. B.; HIGHTOWER. A.; TANNER. M.; JACOBSON. A. J.; BARBOUR. G.A.; NOBLE. V. y SMITH. B.C.: *Risk factors for staphylococcal Toxic— Shock Syndrome*. Am. J. Epidem. 114: 1981; 873.
8. KLEINBAUM. G. D., KUPPER. L. L. y MORGENSTERN. H.: *Epidemiologic Research*. Lifetime Learning Publications. 1982.
9. LILIENFELD. M. A., *Foundations of Epidemiology*. Nueva York, Oxford University Press. 1976.
10. MACMAHON. B.: *Principios y métodos de epidemiología*. Prensa Médica Mexicana. México. 1976.
11. MENDEZ. R. I., y Col., *El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis*. En prensa. Ed. Trillas.
12. SARTWELL. P. E.; MASI. A. T. y ARTHES. F. G.; *Thromboembolism and oral contraceptives. Case—control study*. Am. J. Epid. 90: 1969; 365.
13. SCHLESSELMAN. J. J. *Control Studies. Design, Conduct, Analysis*. Nueva York, Oxford, University Press. 1982.
14. STEPHEN. R. D. y Col.; *Etiologic research in pediatric epidemiology*. The Jour Pediatr 192: 1983, 494.
15. VALDESPINO. G.; MURO MONTERO. H. J.; FLORES PEREZ. F.; BARBARIN. P. R. y VALENZUELA. T. J.; *Comparación entre la mortalidad por infarto del miocardio en una Unidad de Cuidados intensivos y una Sala de Medicina Interna*. Salud Púb., Méx. 24: 1982; 63.

Cuadro 2

		ENFERMEDAD		
		Si	No	
Exposición	Si	a	b	n <sub>1</sub>
	No	c	d	n <sub>2</sub>

$m_1$        $m_2$   
 ↙      ↘  
 Definición de los grupos

$$\text{Razón de momios} = \frac{a}{a + c} \bigg/ \frac{b}{b + d}$$

$$\text{Razón de momios} = \frac{a d}{c b}$$

## V. La causalidad en medicina

IGNACIO MENDEZ RAMIREZ\*

Se pretende presentar un panorama general de la idea de causalidad en medicina. Esta idea es fundamental en la creación de leyes o teorías que expliquen los fenómenos de la salud y enfermedad y que sirvan de guía para las acciones profilácticas o terapéuticas. Se recurre a varias citas para señalar que las ideas son universales y resaltar aquellas que concuerdan con mi punto de vista fundamental. El cambio del concepto de causalidad determinística (el concepto común de causalidad) al de causalidad probabilística, trae como consecuencia la necesidad de usar varias estructuras de investigación y el apoyo de métodos estadísticos.

### Consideraciones generales

Las ideas que señalan la necesidad del cambio mencionado, surgen en este siglo y cito dos de sus exponentes:

Bronowski (1974) establece: "El principio central que mueve nuestra sociedad, es la demanda de que la base de acción sea conocimiento verificable. Verificable en lo que respecta que queda abierto a prueba a cualquiera en principio. Esta cualidad es una condición para la ciencia, pero no su propósito. El conocimiento verificable no tiene, ni puede tener la exactitud mecánica e inhumana que se le adjudicó en el siglo XIX. El hecho es que las leyes de la naturaleza no pueden ser formuladas exhaustivamente en ningún simbolismo, por que la naturaleza no puede ser descrita completamente (con tolerancia cero) en principio".

Cesarman (1982) en relación a la causalidad considera: "Para el hombre mientras más pudiera conocer sus alrededores, mayores serían sus probabilidades de sobrevivir. Paulatinamente se fue dando cuenta de que en las cosas había una cierta regularidad y de que ciertos fenómenos eran necesariamente precedidos por otros. El hombre va concatenando observaciones de acontecimientos en la naturaleza y va estableciendo leyes que no son otra cosa que la expresión del orden que implican las relaciones causa—efecto de los fenómenos. El hombre descubrió las primeras leyes de la naturaleza basado en juicios estadísticos. Algo tenía que suceder de la misma manera muchas veces, o siempre, o la mayor parte de las veces, para que pudiera establecerse el nexo causa—efecto.

Los fenómenos de la naturaleza son tan complejos y en ellos intervienen tantas circunstancias que al hombre no le quedaba más recurso que reconocer mediante realismo ingenuo, estadística intuitiva y pragmatismo. La razón nos inclina a pensar que los procesos de la naturaleza son causales o determinados. Sin embargo, ninguna ley de la naturaleza se basa en una observación causal. Todas ellas, hasta las aparentemente más obvias, surgen de las observaciones repetidas de un fenómeno, es decir, querámoslo o no, las leyes de la ciencia son de carácter estadístico. O sea que los fenómenos de la naturaleza son causales y sus leyes estadísticas".

Una concepción de la causalidad, es que dada una configuración definida de cosas materiales, se seguirá siempre el mismo hecho observado.

Definiciones:

**Causalidad determinística.** Cuando un factor X es necesario y suficiente para producir un efecto Y.

X es necesario para Y, cuando no puede ocurrir Y en ausencia de X.

X es suficiente para Y, cuando la ocurrencia de Y determina que X esté presente.

### Especificidad de efecto

Cuando Y es el único efecto producido por la presencia de X.

### Especificidad de causa

Cuando X es la única causa de Y.

Otra concepción de la causalidad determinística es que si se mantienen todas las condiciones fijas, un cambio en un factor X únicamente induce un cambio subsecuente en Y. En este concepto se tiene especificidad de causa y especificidad de efecto.

La realidad de la práctica médica ha demostrado que el concepto de causalidad determinística no es adecuado, al igual que en todas las ciencias factuales. Quizá en casos muy extremos se ajuste esa definición, por ejemplo, la relación de trisomía 21 con síndrome de Down es de causalidad determinística. Pero aún en este caso surge la pregunta importante desde un punto de vista médico ¿cuál es la causa de la trisomía 21?

La teoría de la relatividad de Einstein, al plantear una nueva concepción del tiempo, arrojó dudas al concepto de causalidad determinística, con su relación temporal inamovible. Así mismo, la mecánica cuántica y el principio de incertidumbre de Heisenberg (no podemos conocer con precisión la velocidad y posición de una partícula).

Esto trajo como consecuencia el reconocer que la ciencia no es la búsqueda de la causalidad determinística, sino la búsqueda de leyes y modelos para predecir

\*Académico numerario.

correctamente al mundo de modo aproximado, el mayor número posible de veces. Esto a su vez facilita la concepción de causalidad probalística.

Infante (1983), señala que: "El problema de la ciencia del siglo XVIII y la mayor parte del XIX, fue dar por hecho que la ciencia es única y necesariamente la búsqueda de leyes de causa y efecto" (determinística).

William James, citado por Infante (1983), considera: "No tenemos una idea definida de lo que queremos decir por causa, o de en qué consiste la causalidad. Pero el principio expresa una demanda por alguna suerte de conexión interna más profunda entre los fenómenos de lo que parece ser la habitual secuencia de tiempo. La palabra causa es, en breve, un altar a un dios desconocido, un pedestal vacío señalando todavía el lugar de una estatua deseada".

Lain Entralgo (1975) señala: "Un buen diagnóstico nunca puede quedar reducido a una simple etiqueta (úlceras duodenales o estenosis mitral), sino que debe ser una aplicación y una expresión concretas de este esquema formal: A tal situación de su vida, esta persona ha reaccionado con tal y tal modo de enfermar. Lo cual, salta a la vista, nunca podrá darlo una simple exploración física o química de su organismo".

"... se nos plantea la cuestión de si la carencia de exigencias, la falta de seguridad y la perturbación del yo, pueden actuar acaso como factores desencadenantes de enfermedad".

El citado autor considera varias escuelas de pensamiento en la medicina, así señala: "Al concluir el siglo XIX se ha cumplido en gran parte la objetivación de la vieja patología galénica: se han estudiado ya objetiva y mensurativamente la *causa continente o sinéctica* (mentalidad anatomoclínica), la *afección pasiva y reactiva del enfermar* — pathos, symptomata (mentalidad fisiopatológica) y las *causas externas o protocatárticas* (mentalidad etiopatológica). En el nuevo siglo surge el estudio de la consistencia de las *causas dispositivas*: "lo que en el enfermar pone el hecho de quien padece la enfermedad sea un individuo determinado al que le corresponden una serie de propiedades determinadas: que sea un ser viviente, un hombre perteneciente a un determinado sexo, a una determinada estirpe, a una determinada edad, etc. . . Porque evidentemente, sometiendo a un grupo de sujetos a una misma causa exterior, el hecho de que unos enferman y otros no, y entre ellos, unos lo hagan de un modo y otros de manera diferente, dependerá de las propiedades de cada uno de esos sujetos, de sus disposiciones individuales previas. Subrayemos que se habla del carácter predominantemente hereditario, germinal o adquirido de la propiedad: en rigor, toda propiedad humana tiene en su constitución íntima algo de los tres caracteres, aún cuando sea uno el que en ella predomine y, por tanto, el que la cualifique". . . En relación a la causalidad y su carácter estadístico más adelante señala: "puesto que tal es la causa real de lo que veo, mediante tal remedio conseguiré, con una certidumbre ya científica,

la curación del enfermo. Aún cuando la certidumbre acerca de la eficacia de las operaciones terapéuticas siga siendo y tenga que ser sólo estadística, y aunque el grado real de tal eficacia nunca puede ser, en consecuencia, exactamente previsible, no es posible negar que en no pocos casos, el médico, bien como farmacoterapeuta, bien como cirujano, logra actuar sobre el organismo de sus pacientes casi con la seguridad de un ingeniero sobre el mecanismo de sus motores. Que cada cual recuerde por su cuenta las no pocas intervenciones médicas, farmacoterapéuticas o quirúrgicas, en que la frecuencia estadística de la eficacia curativa no se halla muy lejos de alcanzar el ciento por ciento. Lo cual no es óbice para que en la mente de todo médico verdaderamente reflexivo surjan y perduren con terquedad las tres interrogantes siguientes: 1a. ¿por qué es y tiene que ser sólo estadística la certidumbre del médico acerca de la acción sanadora de sus recursos terapéuticos? 2a. ¿por qué el grado de la acción de un remedio no puede ser previsto con esa entera exactitud con que el astrónomo predice la aparición de un eclipse? 3. ¿por qué, en suma, pudo escribir Ludolf von Krehl, aunque la precisión última de sus palabras sea discutible, que la terapéutica no es una consecuencia, sino un complemento de la fisiopatología?

El nivel de conocimientos de causalidad de la etiología y la patogenia varían de una enfermedad a otra. En muchas enfermedades infecciosas se conoce el agente infectante y los cambios que este produce para desencadenar la enfermedad. En otras no se conoce la etiología pero sí la patogenia, por ejemplo en la diabetes. Y en algunas como el cáncer o la hipertensión arterial no se conoce con certeza la etiología ni la patogenia. En función de esto, Kleinbaum y Cols. (1982) señalan que algunas de las críticas a la causalidad determinística se basan en:

- a) Puede haber multiplicidad de causas, por ejemplo, para una amibiasis se señalan el agente infectante, el estado nutricional e inmunológico, stress emocional, etc. Para un infarto del miocardio las posibles causas son fumar, arteriosclerosis, falta de actividad física, aspectos genéticos, etc.
- b) Puede haber multiplicidad de efectos, por ejemplo, el fumar cigarrillos puede tener efectos como cáncer de pulmón, vejiga, esófago y boca, enfisema, enfermedades coronarias y otros.
- c) Hay una concepción limitada de los factores causales, si se conceptualizan como el cambio de alguna característica no hay manera de incorporar aspectos como sexo o genotipo. Además para factores continuos, el umbral para desencadenar un efecto puede ser afectado por muchos otros factores, por ejemplo el nivel de presión arterial que produce un accidente cerebro-vascular, depende de aspectos tales

como niveles de colesterol, edad, stress, tabaquismo, etc.

- d) Además casi siempre nuestro conocimiento es imperfecto tanto al nivel teórico como en las imprecisiones al efectuar cualquier medición.

Estas dificultades nos obligan a considerar grupos de factores causales. Un factor que ocurre en un grupo pero no en todos es una causa contributoria, por ejemplo el fumar para cáncer pulmonar, y uno que ocurre en todos los grupos es una causa necesaria, por ejemplo ingestión de salmonela en salmonelosis.

### Causalidad probabilística

A las definiciones y problemas anteriores, se agregan problemas de medición que impiden determinar con certeza características morfológicas, fisiológicas o psicológicas. Además es necesario considerar siempre las poblaciones estudiadas, ya que una cierta relación de causalidad puede modificarse al cambiar la población.

Estas consideraciones nos llevan a adoptar como un concepto más operativo el de causalidad probabilística. Bajo este concepto un factor X es la causa de uno Y, si la probabilidad de que ocurra Y es mayor cuando X está presente que cuando no lo está. Así, el fumar incrementa la probabilidad de un cáncer de pulmón. Esto corresponde al concepto de factor de riesgo.

Así se dice que A causa la enfermedad E si

$$P(E \text{ no } A)$$

$$P(E \text{ A})$$

Sin embargo esto es satisfactorio a nivel de un individuo que puede presentar A. Pero ante la complejidad de los procesos estudiados, por ejemplo el efecto de una dieta alta en colesterol, en enfermedades coronarias puede cambiar según se trate de personas que no hacen ejercicio, con cierta estructura metabólica, sometidas a stress y con poca habilidad para contrarrestar éste. Por esto conviene modificar lo anterior y establece que A es causa de E en condiciones X si

$$P(E \text{ no } A, X)$$

$$P(E \text{ A}, X)$$

Mientras más general sea X más "fuerte" es la causalidad probabilística.

### Generalidades sobre los métodos de contrastación de hipótesis causales

Además de los problemas de medición y de cambio de poblaciones (validez externa), en la búsqueda de una relación de causalidad, se pueden presentar factores que modifiquen o distorsionen la causalidad. Estos son los llamados factores de confusión. Por ejemplo si un grupo de individuos con mucho stress desarrollan un accidente cerebrovascular y otro con menos stress no

lo desarrollan, no es evidencia total de causalidad, ya que si el primer grupo no hace ejercicio y consume muchas grasas, éstos pueden ser los que provoquen dichos accidentes y no el stress. Así son factores de confusión. La eliminación de factores de confusión se denomina validez interna.

Usualmente las hipótesis que se manejan en la investigación científica se expresan en términos de relaciones de causalidad probabilística. Para su contrastación con la realidad se utilizan los razonamientos lógicos siguientes: En el (cuadro 1), A es la hipótesis y B

Cuadro 1	
A = b	Teoría
B falsa	Práctica
A falsa	Conclusión

es lo que se espera si la hipótesis es cierta, si al efectuar una investigación resulta que B es falsa, se concluye que A es falsa. Si en la misma investigación B ocurre (cuadro 2), se concluye que A es verosímil. Sin embargo la situación no es tan simple ya que el resultado B también puede en ocasiones presentarse aunque A no sea verdadera, así en el (cuadro 3) se considera que B debe ocurrir si A ó C son ciertas y que si E y Q son ciertas no debe ocurrir B; si en la investigación ocurre B se concluye que E y Q son falsas y A, C y D más verosímiles. Si a la veracidad de la hipótesis A se le deducen eventos B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> y al investigar ocurren estos (cuadro 4) se concluye que A es aún más verosímil. Si los eventos que se esperan cuando A es cierta en diversas circunstancias diferentes son B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub> y estos ocurren (usualmente en varias investigaciones) entonces (cuadro 5) A es mucho más verosímil.

Este es el caso de la relación de causalidad fumar—cáncer pulmonar. Finalmente si se puede mostrar usualmente con estadística o teoría conocida que otras explicaciones alternativas de una consecuencia B son improbables, entonces la hipótesis A es muchísimo más verosímil. Así en el (cuadro 6), A ó D ó E pueden

Cuadro 2

A = B  
B cierta  
A verosímil

Teoría  
Práctica  
Conclusión

Cuadro 5

A = B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub> diferentes  
B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub> diferentes y ver-  
daderas  
A mucho más verosímil

Teoría  
Práctico  
Conclusión

Cuadro 3

A = B, C, D = B  
E, Q = no B  
B verdadera  
A más verosímil  
E y Q falsas

Teoría  
Práctica

Cuadro 4

A = B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>  
B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y B<sub>3</sub> verdaderas  
A aún más verosímil

Teoría  
Práctica  
Conclusión

producir B, y C debe no producir B; si además D y E son improbables y ocurre B, entonces C es falsa y A muchísimo más verosímil. En las investigaciones comparativas se procura que las otras explicaciones (factores o la aleatoriedad, D y E) tengan poca probabilidad de ser ciertas.

Feinstein 1979 (a y b) hace un análisis detallado de las estructuras de investigación y los problemas de medición que se presentan en la búsqueda de la causalidad en medicina. Estas ideas han sido resumidas y complementadas en Méndez y Col. (1982).

#### Algunos criterios para establecer la causalidad en medicina

Los postulados de Henle—Koch son de los más antiguos en la causalidad, estos son:

- 1) El parásito ocurre en cada caso de la enfermedad y en circunstancias que pueden explicar los cambios patológicos y el curso clínico.
- 2) El parásito no ocurre en otras enfermedades como un huésped fortuito y no patogénico.
- 3) Después de aislar el parásito del cuerpo y hacerlo crecer y multiplicarse repetidas veces en un medio de cultivo, puede producir la enfermedad de nuevo.

Los postulados de Henle—Koch no fueron nunca recomendados como criterios de causalidad rígidos y fallaron al aplicarse a muchas enfermedades en la época en que la causalidad parecía casi inequívoca.

Cuadro 6

A = B	
D = B	
E = B	Teoría
C = no B	
B verdadera;	
D y E improbables	Práctica
C falsa	
A muchísimo más verosímil	Conclusión

El segundo postulado fue reconocido como falso al encontrar portadores de un microorganismo patógeno, que no presentaban la enfermedad.

Evans (1976) señala que: En 1930, T. Rivers, observó que es incorrecto pensar que la enfermedad puede ser causada por un agente único. Además el requisito de que crezca y se reproduzca en un medio de cultivo, no es aplicable a los virus. A esto le agregó los conceptos inmunológicos de la época. En 1957, R. J. Huebner amplió estos conceptos agregando aspectos epidemiológicos y llegó a sus condiciones para establecer a un virus como causa de una enfermedad.

Condiciones de Rivers para establecer una relación entre un virus y una enfermedad:

- 1) Un virus específico debe encontrarse asociado con una enfermedad con regularidad.
- 2) Se debe demostrar que el virus ocurre en el individuo enfermo no como un incidente, sino como la causa de la enfermedad. Al encontrarlo en las épocas adecuadas en lesiones específicas.
- 3) Anticuerpos contra el agente deben estar ausentes antes del padecimiento y presentes con posterioridad a él.

Guías de Huebner para establecer que un virus es causa de una enfermedad.

- 1) El virus debe ser una entidad real.
- 2) El virus debe ser aislado repetidas veces de especímenes humanos y no ser un contaminante de los animales experimentales, células o el medio empleado en el cultivo.
- 3) Debe haber un aumento de anticuerpos como resultado de la infección.
- 4) El virus debe ser caracterizado y comparado con otros agentes conocidos del huésped, lesiones, efectos citopatológicos, evaluado su tamaño y susceptibilidad a agentes físicos.
- 5) El virus debe estar asociado constantemente con una entidad clínica bien definida y si es posible aislado de tejido enfermo.
- 6) Los seres humanos voluntarios inoculados con el agente, en estudios "doble ciego" deben reproducir el síndrome.
- 7) Estudios transvesales y longitudinales de grupo de seres humanos deben mostrar patrones de la infección y la enfermedad.
- 8) La enfermedad debe ser prevenible mediante vacunación.

Elementos inmunológicos de la causalidad:

- 1) Los anticuerpos específicos para el agente están ausentes antes de la exposición a él.
- 2) Los anticuerpos aparecen regularmente durante la enfermedad o incluyen los tipos IgG e IgM.
- 3) La presencia de un anticuerpo específico para el agente indica la inmunidad a la enfermedad clínica asociada a la infección con el agente.
- 4) La ausencia del anticuerpo indica la susceptibilidad a la infección y a la enfermedad producida por el agente.
- 5) Los anticuerpos contra ningún otro agente no deben estar asociados con la enfermedad, a menos que sean agentes que cooperen para producir la enfermedad.

En 1965 se realizó el descubrimiento del antígeno Australia, en el suero de aborígenes australianos sanos y en 1964 de partículas del tipo Herpes por Epstein, Barr y Achong (EB) en células de un tumor de Burkitt. En ningún caso se pudo aislar o crecer en laboratorio un agente. Al demostrar que el virus EB era la causa de mononucleosis infecciosa, se aplicaron los elementos inmunológicos como prueba de causalidad. Otras consideraciones surgen ante virus de incubación muy lenta como en algunas enfermedades neurológicas crónicas, así se deben agregar aspectos de rigurosidad en las determinaciones. Al contemplar los padecimientos crónico degenerativos se incluyen muchos conceptos estadísticos y epidemiológicos para establecer diez criterios para el apoyo a la causalidad.

Evans (1976) postulados para causalidad:

- 1) La prevalencia de la enfermedad debe ser significativamente mayor en los expuestos a la causa hipotética que en los no expuestos.
- 2) La exposición a la causa hipotética debe estar presente más frecuentemente en aquellos con la enfermedad que en los que no la tienen, cuando los factores de riesgo (de confusión) se mantienen constantes.
- 3) La incidencia de la enfermedad debe ser significativamente mayor en expuestos a la causa hipotética que en los no expuestos, demostrados en estudios prospectivos.
- 4) Temporalmente la enfermedad debe seguir la exposición al agente hipotético con una distribución de períodos de incubación en forma de curva de campana.
- 5) Un espectro de respuestas del huésped debe seguir la exposición del agente hipotético de acuerdo a un gradiente lógico de leve a severo.
- 6) Una respuesta medible del huésped como consecuencia de la exposición de aparecer regularmente en aquellos que no la tienen antes de la exposición (v.g. anticuerpos, células cancerosas) o debe incrementarse en magnitud si está presente antes de la exposición; este patrón no debe ocurrir en personas ya expuestas.
- 7) La reproducción experimental de la enfermedad debe ocurrir en mayor incidencia en animales u hombres expuestos a la causa hipotética que en aquellos no expuestos; esta exposición puede ser deliberada en voluntarios, inducida experimentalmente en el laboratorio o demostrada en una exposición natural controlada y regulada.
- 8) La eliminación o modificación de la causa hipotética o del vector que la transmite debe disminuir la incidencia de la enfermedad (control de aguas contaminadas, tabaquismo o eliminación del agente específico).
- 9) La prevención o modificación de la respuesta del huésped a la causa hipotética debe disminuir o eliminar la enfermedad (inmunización, medicamentos para bajar el colesterol, factor de transferencia específico de linfocitos en cáncer).
- 10) Todo el panorama debe tener sentido biológico y epidemiológico.

Esto señala la necesidad de usar varias estructuras de investigación en varios contextos para llegar a determinar la causalidad en medicina.

#### REFERENCIAS

1. KLEINBAUM D. G.; KUPPER LL. y MORGENSTERN H.: *Epidemiologic Research*. Lifetime Learning Publications 1982.
2. LAIN ENTRALGO P.: *Historia Universal de la Medicina*. Tomo VII Medicina Actual Salvat Editores, S. A. 1975.
3. MENDEZ R. I.; NAMIHIRA, D.; MORENO, L.; y MARTINEZ.C.: *El protocolo de Investigación: Lineamientos para su Elaboración y análisis* Tiraje provisional 1982 (En prensa).
4. BRONOWSKI J.: *A twentieth century image of Man*. Leonardo, vol. 7 1974; 117.
5. CESARMAN E.: *Orden y Caos: El completo orden de la naturaleza* Editorial Diana, México 1982.
6. EVANS . A. S.: *Causation and Disease: The Henle—Koch Postulates Revisited*. Yale Biol. Med. 49: 1976; 175.
7. FEINSTEIN A. R.: *Clinical Biostatistics XLVIII Efficacy of different research structures in preventing bias in the analysis of causation*. Clin. Pharmacol. Ther. 26: 1979; 129.
8. FEINSTEIN A. R.: *Clinical Biostatistics XLVII. Scientific standards vs. statistical associations and biologic logic in the analysis of causation*. Clin. Pharmacol. Ther 25: 1979 a 481.
9. INFANTE G. S.: *Orden, Azar y causalidad: El lenguaje de la ciencia moderna*. Notas mimeografiadas Colegio de Postgraduados de Chapingo, 1983.