

Sobre las asociaciones de enfermedades

Consideraciones en torno a las publicaciones sobre enfermedades coincidentes

ALBERTO LIFSHITZ*

La medicina clínica ha progresado al reconocer que cada vez que aparece un cierto fenómeno en un enfermo, junto con él existen otro u otros, de manera que es posible suponer la existencia del segundo cuando se descubre el primero. De esta manera, el dolor torácico típico permite suponer que el paciente tiene aterosclerosis coronaria y no es necesario constatarlo anatómicamente en cada caso; si un paciente exhibe poliuria, polidipsia y polifagia, es muy probable que tenga hiperglucemia, y como estos hay muchísimos ejemplos más. Estas deducciones proceden del análisis de muchos casos en los que se apreció la asociación entre el fenómeno relativamente evidente y el relativamente oculto. Durante mucho tiempo el fenómeno oculto sólo se revelaba en la autopsia, mientras que en los últimos años la confirmación anatómica o funcional de las sospechas clínicas se ha diversificado ampliamente.

Lo anterior indica que el progreso de la medicina se basa mucho en la búsqueda de asociaciones, y buena parte de la investigación clínica diagnóstica se fundamenta en esta búsqueda. Una ojeada a la literatura permite apreciar que las asociaciones cons-

tituyen una buena proporción de las publicaciones en revistas médicas, pero además, son muchos los informes de supuestas asociaciones que son rechazados por los cuerpos editoriales de las revistas médicas cuando consideran que su publicación no entraña ninguna aportación. Muchos recursos se han malgastado causando muchas molestias en la investigación infructuosa de asociaciones inexistentes, por ejemplo en la búsqueda exhaustiva de neoplasias malignas ante ciertos síndromes paraneoplásicos que no han sido evaluados correctamente. Y hay muchos ejemplos más de una aplicación errónea de la teoría de las asociaciones, cuyas consecuencias prácticas o doctrinarias son inaceptables: mientras que clásicamente se acepta que el carcinoma de endometrio se asocia con hipertensión arterial y obesidad, en algunos textos se señala que probablemente se trata sólo de contingencias inconexas;¹ en algunos trabajos se infiere que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus se asocian, mientras que en otros parece que sólo concurren;² los textos no reconocen una entidad nosológica particular que asocie obesidad, hipertensión arterial, hiperuricemia e hipercolesterolemia, aunque aceptan que frecuentemente estos trastornos coexisten en los pacientes, lo que concuerda con la experiencia de los clínicos.

* Académico numerario. Departamento de Medicina Interna. Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda", Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Un ejemplo de las inferencias erróneas que pueden surgir de la concurrencia de dos enfermedades supuestamente asociadas, se muestra en un trabajo en 1951, juzgado con los conocimientos actuales.³ El citado trabajo menciona que "la artritis amibiana es clínicamente indistinguible de la artritis reumatoide pero, a diferencia de ella, responde rápidamente al tratamiento específico" e informa de cuatro casos con poliartritis y síntomas gastrointestinales leves, en los que se estableció el diagnóstico de artritis amibiana por el aislamiento de la amiba en heces y la rápida respuesta al tratamiento anti-amibiano; sugiere que se justifica la búsqueda de amibas en heces en todos los pacientes con artritis "reumatoide" con síntomas gastrointestinales concomitantes.

Una de las enfermedades que se ha supuesto asociada a muchas otras, es la úlcera péptica. Con el riesgo de que la lista aún sea incompleta, se han asociado con úlcera péptica las siguientes enfermedades: gastrinoma y adenomatosis endocrina tipo I (Werner), mastocitosis sistémica, leucemia basofílica, deficiencia de alfa-1 antitripsina, neumopatía obstructiva crónica, uremia, cirrosis del hígado, litiasis de las vías urinarias, enfermedad coronaria, fibrosis quística del páncreas, cáncer broncogénico, enfermedad de Crohn, hiperparatiroidismo, pancreatitis crónica, síndrome de temblor esencial-nistagmus-narcolepsia, síndrome de hipergastrinemia-hipertiroidismo-gastritis atrófica crónica, lentigos múltiples, síndrome de leuconiquia-litiasis biliar, amiloidosis tipo IV, carcinoma, síndrome de piel tiesa (*stiff-skin*) y paquidermoperiostosis.⁴

Los clínicos han aceptado la existencia de asociaciones de enfermedades como una guía para su trabajo, sin preguntarse si tales asociaciones implican algo más que una coincidencia. La famosa tríada de Saint,⁵ pretende relacionar la hernia hiatal con diverticulosis del colon y con la litiasis vesicular, sin considerar siquiera la hipótesis de nulidad de que concurren por azar, y sin proponer hipótesis causales.

Todo lo anterior ilustra deficiencias en la aplicación de los elementos teóricos que sustentan el estudio de las asociaciones de enfermedades, que no es sino la aplicación, a este problema concreto, de las teorías de la probabilidad y de la causalidad.

Las falsas premisas

Cuando se pretende analizar la importancia de la asociación de dos o más enfermedades en un paciente, y aplicar en ello las reglas de las relaciones filosóficas entre las ideas,⁶ conviene no perder de vista la complejidad de los elementos de esta peculiar relación. En especial, hay que tomar en cuenta que algunas aseveraciones en las que se suele fundamen-

tar el análisis estadístico y causal de otros fenómenos, no son estrictamente ciertas en el caso de enfermedades. Algunas de estas aseveraciones son las siguientes:

1. Que las enfermedades son entidades concretas, con límites bien definidos.
2. Que la enfermedad es el efecto de una causa.
3. Que las enfermedades se comportan como eventos independientes.

Aunque a primera vista podría parecer que estas premisas son verdaderas, so se profundiza un poco en su significado la situación no es tan simple; por ello el estudio de las asociaciones se complica cuando se refiere a enfermedades. Algunas de las objeciones que se pueden hacer a las aseveraciones anteriores son las siguientes:

1. Las enfermedades son artificios didácticos y operativos que han resultado de la aplicación de procesos de inducción y deducción en la solución de los problemas que presenta un paciente. La enfermedad se generó como concepto a partir de la identificación de patrones de similitud entre diversos pacientes con lesiones anatómicas o funcionales parecidas,⁷ muchas veces soslayando las diferencias entre ellos, patrones que no siempre permiten explicar lo que está ocurriendo en un paciente determinado. La realidad ontológica es el "padecimiento", es decir, la serie de síntomas y signos que el paciente efectivamente presenta, independientemente que concuerden o no con la "enfermedad", descrita en las publicaciones. El padecimiento frecuentemente consta de varias enfermedades simultáneas, o de elementos de varias enfermedades o, finalmente, puede no corresponder a ninguna enfermedad conocida.^{8,9}

Por otro lado, lo que convencionalmente se acepta como "enfermedad" en una cierta época, puede considerarse sólo un síntoma o un síndrome en otra. La fiebre recurrente, por ejemplo, fue una enfermedad y ahora es sólo un síndrome que puede corresponder a muchas enfermedades; algo similar puede decirse de la anemia, la púrpura, la apoplejía y la ictericia. Más recientemente, el sarcoma de Kaposi era prácticamente una enfermedad concreta y se ha convertido en un "síntoma" del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mientras que este último ha dejado de ser síndrome y se ha convertido en enfermedad. En este escrito, por lo tanto, se hará referencia también a las asociaciones de síndromes y síntomas, pues se diferencian de las enfermedades según el estado de los conocimientos de la época.

2. El principio de causalidad universal establece que "todo lo que comienza a existir tiene una causa" o, lo que es lo mismo, que "todo efecto tiene una causa" y viceversa.¹⁰ Las enfermedades, desde luego, no pueden escapar a este principio. Pero lo que hace relativamente falsa la aseveración de que la enfermedad es el efecto de una causa es que,

siempre, la enfermedad es el efecto de *muchas* causas; si se pierde de vista el principio de la multicausalidad de las enfermedades, se puede caer en sobresimplificaciones que aparentan contradecir los hechos. Cuando se pretende establecer relaciones causales entre enfermedades es imprescindible tomar en cuenta este principio, aunque las relaciones lógicas se vuelvan muy complejas.

Por otro lado, la identificación de relaciones causales entre enfermedades se vuelve aún más difícil por el hecho de que las verdaderas causas suelen estar ocultas, y frecuentemente pasa mucho tiempo antes de que se aprecien los efectos.

3. Cualquiera que tenga experiencia clínica se habrá percatado de la falsa que es la aseveración de que las enfermedades se comparten como eventos independientes. Las enfermedades que concurren en un mismo enfermo se influyen recíprocamente, de manera que una modula la expresión de la otra y el tratamiento de una interfiere con la otra, pues finalmente el organismo no distingue los límites artificiales de las enfermedades y responde globalmente cuando se le agrede. Es el médico quien jerarquiza las expresiones del padecimiento y las intervenciones del propio médico.

En conclusión, para estudiar las relaciones lógicas que puede tener la asociación de dos o más enfermedades es preciso no perder de vista que las enfermedades no son entidades concretas de límites bien precisos, que interactúan unas con otras de muy diversas maneras, y que casi sin excepción obedecen a múltiples causas, frecuentemente ocultas y lejanas.

La publicación de enfermedades coincidentes

Pareciera que la identificación de asociaciones de enfermedades es una tarea fácil, a juzgar por el número de casos con estas características que se envían a los cuerpos editoriales de las revistas médicas. La mayoría no son finalmente publicados porque parece tratarse de concurrencias fortuitas inconexas, sin relaciones causales. La publicación de algunas de estas concurrencias puede tener consecuencias que van más allá de divulgar una simple incorrección: se ha gastado mucho esfuerzo, mucho dinero, mucho tiempo y se han generado muchas molestias en los enfermos en la búsqueda de asociaciones inexistentes.

La identificación de dos o más enfermedades coincidentes o sucesivas en un enfermo o en un grupo de enfermos, obliga a plantear dos consideraciones:

1. ¿En efecto hay una asociación (estadística)?
2. ¿Por qué existe esta asociación?

La primera pregunta se relaciona con la teoría de la probabilidad y la segunda, con la teoría de la

causalidad. La primera pregunta implica que la coexistencia de dos o más enfermedades en un solo caso (como suele ocurrir en muchas publicaciones o trabajos enviados a publicación) no autoriza a hacer inferencias válidas. No se justificaría entonces la publicación de casos únicos de asociación de enfermedades, salvo las siguientes situaciones:

a). El caso ilustra una nueva manifestación de una enfermedad, razonablemente relacionada con ella, y que puede ayudar en la atención de casos sucesivos. Esta última consideración no sólo justifica la publicación, sino que la hace casi obligatoria.

b). El caso ilustra un fenómeno que contradice el marco teórico y obliga a replantearlo.

c). El caso representa la asociación de enfermedades de muy baja prevalencia individual, lo que hace poco probable la concurrencia por azar. Este tipo de publicación se justifica siempre y cuando la asociación tenga sentido, el informe sea breve y se propongan hipótesis causales.

Fuera de estas excepciones, la existencia de una asociación de enfermedades ha de someterse a pruebas estadísticas que rechacen la hipótesis de nulidad de que la concurrencia se debe al azar.

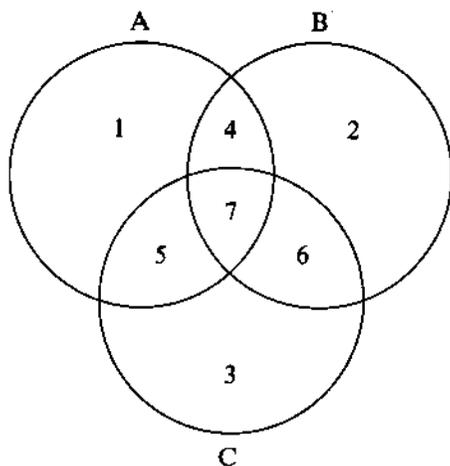
Validación estadística de la existencia de asociaciones

La asociación de enfermedades se suele estudiar mediante protocolos de casos y controles o, excepcionalmente, mediante estudios de cohortes. El valor estadístico para apoyar la existencia de una asociación de enfermedades es la "relación de desequilibrio" (*odds ratio*).¹¹ El cálculo de este cociente requiere conocer algunos datos numéricos, no siempre muy accesibles, y asumir que las enfermedades son independientes, lo que, como ya se vio, es un concepto cuestionable. Idealmente, es necesario conocer la prevalencia de la enfermedad A considerada como índice, la prevalencia de la enfermedad B que es la supuestamente asociada, y la prevalencia de la enfermedad C que define a los controles (Fig. 1), y que ha de ser muy cuidadosamente seleccionada; pero además, convendría saber:

1. La frecuencia de A no concurrente con B y C
2. La frecuencia de B no concurrente con A y C
3. La frecuencia de C no concurrente con A y B
4. La frecuencia de A concurrente con B
5. La frecuencia de A concurrente con C
6. La frecuencia de B concurrente con C
7. La frecuencia de la concurrencia de A, B y C.

En los estudios de asociaciones de enfermedades se tiene el riesgo de los siguientes sesgos:¹²

a). *Sesgo de sospecha diagnóstica*: los casos se estudian más cuidadosamente que los controles en la búsqueda de la enfermedad supuestamente asociada.



- A = Enfermedad índice
 B = Enfermedad supuestamente asociada
 C = Enfermedad que define al grupo control

FIG. 1

b). *Sesgo de abandono*: los pacientes que permanecen en el estudio muestran mayor frecuencia de la enfermedad supuestamente asociada que los que se perdieron en el seguimiento.

c). *Sesgo de supervivencia*: los pacientes con la enfermedad supuestamente asociada están sobrerrepresentados entre los sobrevivientes que se estudian, en comparación con los que murieron tempranamente o que se recuperaron.

d). *Sesgo de muestreo*: la muestra está previamente seleccionada por alguna característica independiente de las enfermedades que se estudian y del azar.¹³ Este sesgo se conoce también como sesgo de Berkson, porque fue descrito por este autor hace más de 40 años, y se ilustra con la diferencia en la frecuencia de asociación de diabetes e hipertensión entre pacientes hospitalizados y pacientes no hospitalizados.² Mientras que 6 por ciento de los pacientes hospitalizados tuvieron diabetes e hipertensión, en una muestra comunitaria sólo 1.9 por ciento sufrieron ambas enfermedades; la diferencia entre las dos tasas fue estadísticamente significativa (p menor de 0.001).

Cuando las enfermedades supuestamente asociadas pueden expresarse con variables cuantitati-

vas, el cálculo de coeficientes de correlación puede brindar apoyos estadísticos más fuertes de que en efecto existe una asociación. Se pueden utilizar otros índices estadísticos de asociación, según las características de las enfermedades que se están estudiando.¹⁴

Todo lo anterior ilustra lo difícil que es asegurar la existencia de una verdadera asociación de enfermedades, sustentada en argumentos estadísticos. Pudiera parecer que este escrito pretende desalentar la búsqueda de asociaciones de enfermedades, al hacer evidente la magnitud de la empresa de validarlas, pero su propósito es sólo hacer conciencia de que se trata de un proceso serio, que tiene sustento en una teoría, y que debe someterse a un diseño cuidadoso.

Los tipos de relación entre enfermedades

Cuando dos o más enfermedades coinciden en un enfermo, el espectro de sus relaciones puede variar desde una contingencia inconexa y por tanto intrascendente, a no ser por las influencias recíprocas entre ellas, hasta una relación evidentemente causal. La clasificación de una relación entre enfermedades puede hacerse de acuerdo con la propuesta de MacMahon y Pugh:¹⁵

- A. No asociadas estadísticamente.
 B. Asociadas estadísticamente.
 1. Asociación no causal (secundaria)
 2. Asociación causal
 a) Indirecta
 b) Directa

Se consideran asociaciones espurias las no asociadas estadísticamente y las asociaciones no causales. En la literatura existen muchos ejemplos de asociaciones espurias en las que la impresión de verdaderas obedece al simple hecho de que se trata de enfermedades de alta prevalencia en las que la probabilidad de coincidencia es elevada. Algunos ejemplos de asociaciones espurias se muestran en el cuadro I.^{12,16,18} Muchas asociaciones que se suelen dar por ciertas no se han sometido a pruebas estadísticas confiables, como ocurre con muchas de las enfermedades que se asocian con prolapso valvular mitral¹⁹ y con vitiligo.²⁰

Consecuencias de la identificación de asociaciones de enfermedades

Las implicaciones prácticas que puede tener el conocer la existencia de una asociación de enfermedades son: pronosticar el riesgo de que ocurra una enfermedad si existe la otra; buscar intencionadamente la enfermedad asociada en los pacientes que tienen la enfermedad que hace el papel de enfermedad índice; aplicar posibles medidas preventivas en un grupo concreto de alto riesgo; proponer hipóte-

Algunas asociaciones espurias

Diabetes mellitus y cáncer¹²
 Diabetes mellitus y herpes zóster¹⁶
 Herpes zóster y cáncer¹⁷
 Diabetes mellitus y fracturas¹⁸
 Trauma craneal y tumor cerebral¹²
 Enfermedad de Hashimoto y artritis reumatoide¹²

sis causales como punto de partida para proyectos de investigación; identificar variantes clínicas de las enfermedades conocidas²¹ y hasta identificar enfermedades nuevas.²²

Generación de hipótesis causales a partir de asociaciones

Cuando se comprueba la asociación estadística de dos o más enfermedades es preciso proponer hipótesis causales y someterlas a prueba. Estas relaciones causales se basan en principios elementales descritos por David Hume hace más de 200 años:⁶

1. *La relación causal tiene un carácter de universalidad*, lo que quiere decir que es aplicable a todo cuanto existe.

2. *La relación causal es necesaria*, es decir, que todo efecto tiene una causa y viceversa, aunque esto no siempre sea evidente.

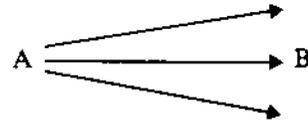
3. *La relación causal tiene la propiedad de ser determinada y unívoca*.

4. *La causa y el efecto se suceden en el tiempo* (principio de la prioridad y la sucesión). Este principio, tomado al pie de la letra, sin atender a otras relaciones lógicas, ha dado origen al sofisma *post hoc, ergo propter hoc* (después de esto, por consiguiente a consecuencia de esto).

5. *La continuidad es esencial a la causalidad*, aunque no siempre es evidente.

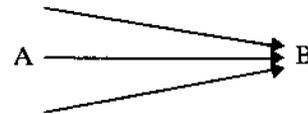
Las relaciones causales que pueden aplicarse a las asociaciones de enfermedades son cinco, tres de ellas verdaderas o directas y dos indirectas o espurias.^{23,24} Las verdaderas incluyen la posibilidad de que una sea *necesaria* para que ocurra la otra, aunque no siempre que aquella ocurre aparece ésta. Un ejemplo de este tipo de relación es la asociación de pancreatitis aguda y pseudoquistes pancreáticos; es necesario que ocurra una pancreatitis aguda para que aparezca un pseudoquiste pancreático, pero no todos los casos de pancreatitis aguda evolucionan a pseudoquiste pancreático, porque la pancreatitis aguda no parece ser causa suficiente del pseudoquiste, sino que probablemente participan otros

factores en la causalidad. Esta forma de relación se ilustra gráficamente como:



o sea que A origina B, pero también A origina otras cosas además de B, y todos los casos de B son precedidos por A. Simbólicamente se expresa como $P(B|A) = 0$, es decir, que la probabilidad de que ocurra B en ausencia de A (dado no A) es de cero.

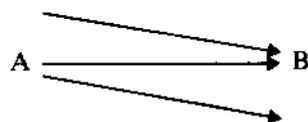
Una enfermedad puede ser *suficiente* para que se desarrolle la otra; la segunda aparece después de la primera, aunque puede no estar precedida por ella sino por otros fenómenos. Un ejemplo puede ser la asociación de hemorragia severa con anemia aguda: siempre que ocurra una hemorragia importante hay anemia aguda, pero no es necesario que exista una hemorragia grave para que ocurra anemia aguda, puesto que ésta también puede ser provocada por hemólisis por ejemplo. La expresión gráfica de esta relación es la siguiente:



en donde se aprecia que B es producida por A, pero también puede ser producida por otras cosas. Simbólicamente se dice $P(B|A) = 1$, o sea que la probabilidad de que ocurra B si existe A (dado A) es de 1, o sea 100 por ciento.

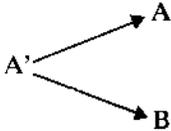
Para considerar que una enfermedad tiene una causa única, ésta tendría que llenar los requisitos de ser tanto *necesaria* como *suficiente*, lo que prácticamente nunca ocurre en medicina, ni siquiera en las enfermedades infecciosas que son de las que más se aproximan a la unicausalidad.

La tercera forma de relación causal verdadera, y probablemente la más común, es aquella en la que una enfermedad es causa *contributoria* de la otra, ya que sólo a veces la primera es seguida de la segunda y sólo a veces la segunda es precedida por la primera. Un ejemplo es la asociación de hipertensión arterial e infarto cerebral: el infarto cerebral a veces aparece en pacientes con hipertensión arterial y la hipertensión arterial a veces se complica con infarto cerebral; no es necesario que exista hipertensión arterial para que aparezca un infarto cerebral, ni es suficiente la hipertensión arterial para que ocurra un infarto cerebral. Gráficamente esta relación se representa como:



es decir que A puede producir B, pero también puede producir otras cosas, y B puede ser producido por A pero también puede ser producido por otras cosas. Simbólicamente se expresa como $P(B|A) > P(B|\bar{A})$, o sea que la probabilidad de que ocurra B si existe A (dado A) es mayor que la probabilidad de que ocurra B si no existe A (dado no A).

Las dos formas de relación causal indirecta o espuria son la de *causa común* y la de *factor concomitante*. La *causa común* se representa gráficamente como:



en donde se puede apreciar que, aunque A y B se asocian, A no es causa de B ni viceversa, sino que A' es la causa de B, pero A y B tienen una causa común. Un ejemplo que ilustra este tipo de relación es la asociación de enfisema pulmonar con cáncer broncogénico; uno no es la causa del otro, sino que ambos tienen una causa primordial en el tabaquismo.

La relación de *factor concomitante* se ilustra gráficamente de la siguiente manera:

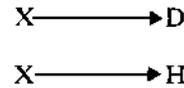


en que A no es la causa de B sino que es un factor concomitante de A', que es la verdadera causa de B. Un ejemplo de esto es la asociación de nefropatía intersticial con artritis reumatoide, en que la verdadera causa de la nefropatía no es la artritis reumatoide, sino el uso de antiinflamatorios no esteroideos concomitante con la artritis reumatoide.

Estas alternativas pueden ponerse a prueba en la generación de hipótesis que expliquen por qué se ha encontrado que dos o más enfermedades se asocian estadísticamente. Ha de plantearse si la hipótesis de que una es suficiente para producir la otra se ajusta al marco teórico, o si la que armoniza mejor con el marco teórico es la de que una es necesaria para que ocurra la otra; si se puede apoyar que una es necesaria y suficiente para que ocurra la otra; si lo que mejor se ajusta a los conocimientos teóricos es que una contribuye a la aparición de la otra, o si ambas pueden tener una causa común o, finalmente, si una es consecuencia de un factor concomitante con la otra. La hipótesis seleccionada ha de someterse a comprobación empírica o a refutación mediante un trabajo de investigación.

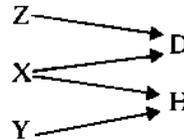
Un ejemplo de lo que puede ser la aplicación de hipótesis causales en una asociación de enfermedades pueden ser las siguientes alternativas que expliquen la asociación de diabetes mellitus e hipertensión arterial. Aceptando que existiese una asociación estadística entre ambas, las relaciones lógicas entre las dos enfermedades, acordes con el marco teórico, pueden ser las siguientes:

1. Ambas afectan al mismo grupo de edad, pero estrictamente no tienen relaciones causales. Esto se presenta gráficamente como:



en donde X es la edad, H es hipertensión arterial y D es diabetes mellitus. En este caso el verdadero factor asociado, tanto con la diabetes como con la hipertensión, es la edad, que participa como causa común.

2. Como ambas enfermedades son poligénicas, ciertos genes de cada una segregan juntos.



3. El tratamiento de la hipertensión (un factor concomitante de la hipertensión) desenmascara la diabetes.



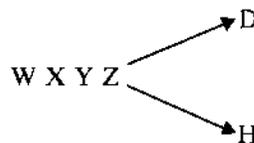
Se sabe que las tiazidas, frecuentemente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial, inhiben la secreción pancreática de insulina y, en un individuo genéticamente predispuesto, pueden contribuir al desarrollo fenotípico de la diabetes.

4. La diabetes complicada origina hipertensión.



En este caso, la relación más clara es a través del desarrollo de nefropatía.

5. Los hábitos higiénico dietéticos u otros factores ambientales favorecen el desarrollo de ambas enfermedades.



Como puede verse, no es posible sustentar, de acuerdo con el marco teórico, las hipótesis causales directas de que la diabetes produce hipertensión o viceversa, pues no se llenan los requisitos de que una sea necesaria y suficiente para que ocurra la otra; la única hipótesis causal verdadera que se puede sustentar es una que considere la condición de contributorio. A la luz de los conocimientos actuales, dado que las cinco hipótesis tienen fundamento teórico, cabe la posibilidad de que las cinco sean verdaderas, puesto que no son excluyentes, lo que ilustra la complejidad del análisis en eventos en los que hay multicausas y multiefectos. Cada una de las hipótesis puede generar un protocolo de investigación destinado a contrastarlas empíricamente.

Evaluación de las publicaciones sobre enfermedades coincidentes

El departamento de epidemiología clínica y bioestadística de la Universidad MacMaster en Canadá sugiere a los lectores de revistas médicas que cada vez que enfrenten un artículo en el que se propone la asociación de dos o más enfermedades, verifiquen si cumple con lo que ellos llaman "pruebas diagnósticas de causalidad" que son las siguientes:²⁵

1. ¿Tiene un diseño experimental adecuado?
2. ¿Es una asociación fuerte?
3. ¿Tiene la asociación consistencia entre un estudio y otro?
4. ¿Es correcta la relación temporal?
5. ¿Existe un gradiente "dosis-respuesta"? (Pueden existir equivalentes cuantitativos en las asociaciones de enfermedades)
6. ¿Tiene sentido epidemiológico la asociación?
7. ¿Tiene sentido biológico la asociación?
8. ¿Es específica la asociación?
9. ¿Es análoga a alguna otra asociación causal previamente demostrada?

Conclusión

Las asociaciones de enfermedades son formas lógicas de relación que han hecho innegables aportaciones a la medicina clínica y al conocimiento de las causas, mecanismos e historia natural de las enfermedades. Pero la medicina ha de ejercerse con juicio crítico y no caer en estereotipos automáticos; es conveniente estimar la veracidad, aun de lo que se ha venido considerando válido por tradición. La búsqueda de asociaciones inicia un camino que puede llegar a la generación de nuevo conocimiento, pero también puede desviar hacia la aplicación de procedimientos innecesarios y agresivos. El análisis de las relaciones entre enfermedades coincidentes tiene un sustento teórico, apoyado en principios lógicos y matemáticos que deben llevar la secuencia;

identificación de la coincidencia-validación estadística de la asociación-proposición de hipótesis causales-validación empírica de las hipótesis-incorporación del nuevo conocimiento al marco teórico. En cada uno de estos pasos se generan subproductos de aplicación inmediata en la atención de los pacientes. El lector de revistas médicas habrá de alertarse ante la posibilidad de las falsas asociaciones y limitar la transferencia de cuanto lee a lo que puede ser estrictamente confiable.

Referencias

1. JONES HW; JONES GS: *Tratado de ginecología de Novack*. 10a Ed. México, Interamericana. p 413.
2. GERBER LM; WOLF AM; BRAHAM RL; ALDERMAN MH: *Effects of sample selection on the coincidence of hypertension and diabetes*. JAMA, 1982; 247:43.
3. RAPPAPORT EM; ROSSIEN AX; ROSENBLUM LA: *Arthritis due to intestinal amebiasis*. Ann Intern Med, 1951; 34:1224.
4. GROSSMAN MJ; KURATA JH; ROTTER JI y col: *Peptic ulcer: new therapies, new diseases*. Ann Intern Med, 1981; 95:609.
5. SHACKELFORD RT: *Diagnosis of surgical disease*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1968. Vol II, p 1246.
6. HUME D: *Del conocimiento*. Serie "Los Grandes Pensadores". No. 38. Barcelona, SARPE, 1984.
7. PEREZ-TAMAYO R: *El concepto de enfermedad*. En: *Tres variaciones sobre la muerte y otros ensayos biomédicos*. México, La Prensa Médica Mexicana, 1974. p 1.
8. MARTINEZ-CORTES F: *Enfermedad y padecer*. México, Ed. La Medicina del Hombre en su totalidad, 1983. p 31.
9. JINICH H; CASTAÑEDA G: *El médico, el enfermo y la medicina*. México, Fac. de Medicina, UNAM, 1986. p 65.
10. HESIN J: *Teoría del conocimiento*. México, Ed Epoca, 1980. p 134.
11. BOYD AV: *Testing for association of diseases*. J Chron Dis, 1979; 32:667.
12. RAGOZZINO MW; MELTON LJ: *Disease associations: need for increased scrutiny of the literature*. Mayo Clin Proc, 1984; 59:719.
13. ELLENBERG JH; NELSON KB: *Sample selection and the natural history of disease*. Studies of febrile seizures. JAMA, 1980; 243:1337-40.
14. FEINSTEIN A: *Statistical indexes of association*. En: *Clinical epidemiology*. Philadelphia, Saunders, 1985. p 170.
15. MACMAHON B; PUGH FT: *Principios y métodos en epidemiología*. México, La Prensa Médica Mexicana, 1975. p 15.
16. RAGOZZINO MW; MELTON LJ; KURLAND LT: *Herpes zoster and diabetes mellitus: an epidemiological investigation*. J Chron Dis, 1983; 36:501.
17. RAGOZZINO MW; MELTON LJ; KURLAND LT; CHU CP; PERRY HD: *Risk of cancer after herpes zoster: a population-based study*. N Engl J Med, 1982; 307:393.
18. HEATH; MELTON LJ; CHU CP: *Diabetes mellitus and the risk of skeletal fracture*. N Engl J Med, 1980; 303:567.
19. BRAUNWALD E: *Cardiopatías valvulares*. En: *Tratado de Cardiología*. México, Interamericana, 1983. Vol II, p 1249.
20. FITZPATRIK TB; MOSHER DB: *Pigmentation of the skin and disorders of melanin metabolism*. En: Braunwald E; Is-selbacher KJ; Petersdorf RG; Wilson JD; Martin JB; Fauci AS: *Harrison's principles of internal medicine*. Edd. 11a. Philadelphia, McGraw-Hill, 1987. p 251.

21. MINTZ G: *Calcinosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y telangiectasias en la esclerosis sistémica progresiva. Análisis estadístico de contingencia.* GAC MED MEX, 1974; 107:525.
22. GOTTLIEB MS; SCHROFF R; SCHANKER HM y col: *Neumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.* N Engl J Med, 1981; 305:1425.
23. CAÑEDO DORANTES L: *Investigación clínica.* México, Interamericana, 1987. p 11.
24. WULFF HR: *Rational diagnosis and treatment.* London, Blackwell, 1976. p 52.
25. DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIostatISTICS, MACMASTER UNIVERSITY HEALTH SCIENCES CENTER: *How to read clinical journals: IV. To determine etiology or causation.* Can Med Ass J, 1981; 124:985.