



Este material está protegido bajo la licencia de *Creative Commons*. Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 España

## CAUSALIDAD DE ENFERMEDAD

“El mundo tiene más riqueza de asociaciones que de significados, y es parte de la sabiduría diferenciar estos dos”  
Barth, J. (Citado por Schoenbach, 2004).

Una constante en cualquier investigación epidemiológica es descubrir la causa de la enfermedad, para establecer lo antes posible las correspondientes medidas de lucha. Si bien la lucha contra la enfermedad se refuerza cuando se conoce con precisión la causa, la enfermedad puede ser combatida desde su inicio, aunque aún no se conozca su causa e incluso existen ejemplos de erradicación de enfermedades antes de conocerla. Así, por ejemplo, la perineumonía contagiosa bovina fue erradicada en EEUU en 1892 antes de que se conociera el agente causal responsable: *Mycoplasma mycoides* subespecie *mycoides* SC (OMSA, s.f.).

El Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define causa como “Aquello que se considera como fundamento u origen de algo”. Así, en Epidemiología consideramos causa como el evento, condición o característica que precede a la enfermedad, y sin la cual no ocurriría. El concepto causal de enfermedad ha evolucionado desde la causa única de origen mágico o religioso a una causa múltiple (multicausal), y actualmente se impone el concepto probabilístico de causalidad. Desde los años 70 del siglo pasado se impuso el objetivo de “promoción de la salud” ampliando los enfoques de la epidemiología más allá del control de las enfermedades, a través de su prevención. Por último, el nuevo enfoque de “One Health” en el s. XXI permite un abordaje integral de la epidemiología sin exclusiones de hospedadores, al asumir que tanto humanos como animales domésticos y salvajes compartimos el mismo entorno y estamos expuestos a infecciones compartidas.

El ámbito probabilístico busca descubrir la existencia de relaciones entre variables, estableciendo una asociación causal entre una exposición y un efecto. Sin embargo, una relación causal en epidemiología no implica que sea determinante, sino una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, en la población expuesta a un factor, que en otra población en la que dicho el factor no esté presente. El enfoque probabilístico multicausal nos va a permitir, además de valorar el efecto de diferentes factores sobre la enfermedad, conocer cómo actúan los factores que participan en el mantenimiento de la salud.

## POSTULADOS DE CAUSALIDAD

### Postulados de Koch (Henle-Koch), 1882

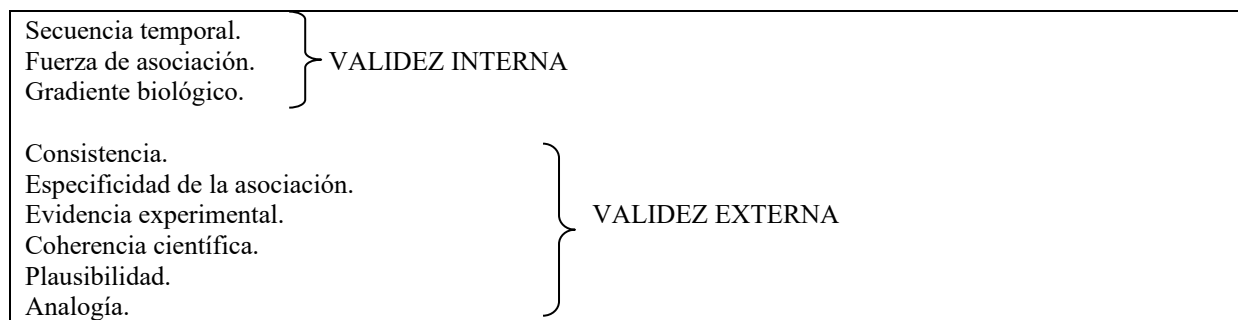
El desarrollo de la microbiología a finales del siglo XIX permitió la formulación de estos postulados para determinar la causa de una enfermedad infecciosa.

Un microorganismo (“parásito”) es la causa de la enfermedad, si:  
Está presente en todos los casos de la enfermedad.  
No aparece en otra enfermedad como agente parásito fortuito y apatógeno.  
Se aísla en cultivo puro a partir de un animal enfermo, es pasado repetidamente e induce la misma enfermedad en otros animales.

Estos postulados permitieron el desarrollo de la investigación causal de enfermedades bacterianas de gran entidad, causa única y cursos agudos (ej. carbunco bacteriano), pero resultaban demasiado rígidos para otras enfermedades (endógenas, víricas, multifactoriales, crónicas, no infecciosas, etc.), y además ignoraban la influencia ambiental, por lo que pronto fueron desplazados por teorías causales más amplias.

### Criterios de causalidad de Bradford Hill, 1965

Surgieron al intentar explicar la relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón (Doll, R. and Hill, A. B. 1950).



1) Secuencia temporal: la causa debe preceder al efecto, aunque en algunas situaciones sea difícil conocer el momento preciso de la exposición al factor (p. ej. enfermedades de largo periodo de incubación).

2) Fuerza de asociación. Se basa en el riesgo relativo (RR), razón que valora la frecuencia de aparición de una enfermedad en un grupo expuesto a un factor de riesgo respecto a otro no expuesto. Cuanto mayor sea el RR, mayor es la posibilidad de que exista una asociación causal entre el factor de riesgo y la enfermedad (ver estudios epidemiológicos observacionales).

3) Gradiente biológico (“efecto dosis-respuesta”). Si se detecta una relación entre la dosis y la respuesta, la plausibilidad de la asociación causal se incrementa. La frecuencia de la enfermedad aumentará con la dosis, tiempo y nivel de exposición a un factor de riesgo. Para evitar confusiones hay que determinar si existe un efecto umbral o de saturación que pueda enmascarar esta relación.

Estas tres aportaciones anteriores, son las más claras de los postulados de Hill se consideran condiciones de validez interna, mientras que las que vienen a continuación hacen referencia a su validez externa:

4) Consistencia. Ocurre cuando la asociación es constante y reproducible bajo diferentes circunstancias.

5) Especificidad de la asociación. Cuando el factor estudiado se relaciona solamente con una enfermedad, la causalidad será más fácil de plantear. Este argumento es herencia de los postulados de Koch y falla en las enfermedades multifactoriales pues una misma enfermedad puede estar originada por diferentes causas y, por otra parte, un mismo factor puede participar en diferentes enfermedades debido a múltiples interacciones.

6) Evidencia experimental. Cuando es posible llevarla a cabo, es la prueba causal definitiva. En los casos en que por ética profesional u otras causas sea imposible realizarla, esta prueba podrá ser sustituida por estudios semi experimentales y observaciones de tipo analítico.

7-9) Los tres últimos postulados son similares y hacen referencia a la plausibilidad biológica de la hipótesis, la coherencia con los conocimientos científicos del momento y la analogía de la relación causal con las existentes en otras enfermedades, respectivamente. En definitiva, pretenden que la relación causal tenga un razonamiento biológico compatible con los conocimientos científicos del momento (plausibilidad biológica), que no entre en conflicto con lo que se conoce de la historia natural y biológica de la enfermedad y que sea análoga a modelos ya conocidos (método de la analogía para la formulación de una hipótesis causal, ver más adelante).

Salvo la secuencia temporal, ningún criterio es absoluto puesto que las relaciones causales pueden ser débiles, poco específicas, inconsistentemente observadas y entrar en conflicto con los conocimientos biológicos aceptados, entre otros; pero cada criterio que se cumple aumenta la seguridad para la caracterización de un factor como causal.

### Postulados de Evans, 1976.

Los diez postulados de Evans refuerzan la asociación causal desarrollada por Bradford Hill, reforzando el enfoque poblacional y estadístico introducido en los postulados de Hill.

1) La proporción de individuos enfermos debería ser significativamente mayor entre aquellos expuestos a la supuesta causa, en comparación con aquellos que no lo están. Este postulado nos remite a la “relación de prevalencias” entre individuos expuestos y no expuestos.

- 2) La exposición a la supuesta causa debería ser más frecuente entre aquellos individuos que padecen la enfermedad que en aquellos otros que no la padecen, siempre que se mantengan constantes todos los demás factores. En este caso, se invierte el planteamiento anterior, poniendo el foco en la exposición a la supuesta causa.
- 3) El número de casos nuevos de la enfermedad debería ser significativamente mayor en los individuos expuestos a la supuesta causa en comparación con los no expuestos, como se puede comprobar en los estudios prospectivos. Amplía el primer postulado, poniendo el foco no en los “casos”, sino en los nuevos casos por lo que entra en el ámbito de las incidencias.
- 4) De forma transitoria, la enfermedad debería mostrar tras la exposición a la supuesta causa, una distribución de los periodos de incubación representada por una curva en forma de campana. Este postulado nos acerca a los enfoques estadísticos paramétricos de las distribuciones normales.
- 5) Tras la exposición a la supuesta causa debería aparecer un amplio abanico de respuestas por parte del hospedador, desde leves hasta graves, a lo largo de un gradiente biológico lógico. Al igual que el postulado anterior, descarta las definiciones absolutas y asume la variabilidad de las respuestas.
- 6) Tras la exposición a la supuesta causa debería aparecer de forma constante una respuesta cuantificable en aquellos hospedadores que careciesen de ella antes de dicha exposición, o bien debería aumentar su magnitud si existiese antes de la exposición; este comportamiento no debería tener lugar en los individuos no expuestos. Este postulado permite asumir la existencia de respuestas no asociadas con la exposición, lo que podríamos considerar como falsos diagnósticos positivos.
- 7) La reproducción experimental de la enfermedad debería tener lugar con mayor frecuencia en individuos expuestos adecuadamente a la supuesta causa, en comparación con los no expuestos; esta exposición puede ser deliberada en voluntarios, inducida de forma experimental en el laboratorio o demostrada mediante la modificación controlada de la exposición natural. Los protocolos éticos regulan, en cada caso, las reproducciones experimentales y cada vez están siendo más restringidas.
- 8) La eliminación (p. ej. la anulación de un agente infeccioso específico) o la modificación (p. ej. la alteración de una dieta deficiente) de la supuesta causa debería producir la reducción de la frecuencia de presentación de la enfermedad. Este postulado admite la existencia de factores aún no conocidos y que puedan participar en una “presentación de fondo”
- 9) La prevención o la modificación de la respuesta del hospedador (p. ej, mediante inmunización) debería reducir o eliminar la enfermedad que normalmente se produce tras la exposición a la causa supuesta.
- 10) Todas las relaciones y asociaciones deberían de ser biológica y epidemiológicamente verosímiles.

Una característica importante de los postulados de Evans, que unifica los principios de causalidad para las enfermedades infecciosas y no infecciosas, radica en que requieren que la asociación entre el supuesto factor causal y la enfermedad sea estadísticamente significativa. Esto supone tener que comparar grupos de individuos, más que asociaciones individuales. Además de la demostración de la existencia de una asociación estadísticamente significativa, se requiere que el mecanismo de inducción de una enfermedad por parte de una causa pueda ser explicado mediante la descripción de la cadena de sucesos, desde la causa al efecto, a nivel molecular. No obstante, en ausencia de datos experimentales, la identificación epidemiológica de una asociación puede ser de interés preventivo al detectar factores cuya reducción o eliminación permita disminuir la incidencia de la enfermedad.

## **ASOCIACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**

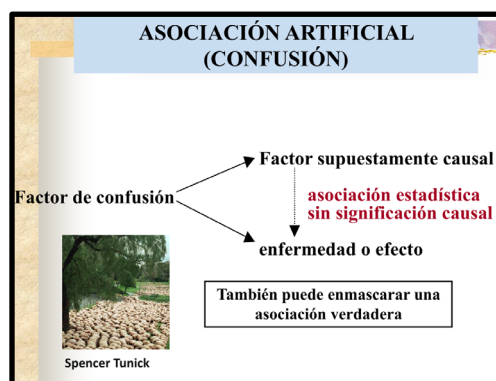
Consideramos como asociación el grado de dependencia o independencia de dos variables, valorada a través de pruebas de significación estadística. Existen dos tipos de asociación: no estadística y estadística.

**La asociación no estadística** (“casual”) entre una enfermedad y un factor causal hipotético es la que tiene lugar por casualidad, es decir, que la frecuencia de aparición conjunta de la enfermedad y del factor no es mayor que la que se produciría debida al azar, por lo que ambas variables se consideran independientes.

**La asociación estadística** (positiva o negativa) (“causal”) hace referencia a que el factor y la enfermedad aparecen conjuntamente con una frecuencia significativamente mayor o menor, respectivamente, que la debida al azar. Sin embargo, no todos los factores asociados estadísticamente de forma positiva con una enfermedad son causales, por lo que algunos autores diferencian entre factores de riesgo e indicadores (o marcadores) de riesgo (Last, 1989). Para que una asociación se considere causal debe cumplir los criterios de causalidad.

Dentro de la asociación causal diferenciamos la asociación causal directa (la causa-variable explicativa- precede inmediatamente al efecto - variable de respuesta-) y la asociación causal indirecta (existe una o varias variables intermedias).

**Confusión.** Es un tipo de asociación artificial y puede ser definido como una “situación en la que la medida del efecto de una exposición sobre el riesgo es distorsionada por la asociación de la exposición con otro factor o factores que influyen sobre el resultado en estudio” (Last, 1989). Es el efecto por el que una variable (factor de confusión) puede originar, total o parcialmente, una asociación aparente entre las variables de estudio. La confusión puede producir una asociación falsa entre las variables de estudio o puede enmascarar una asociación verdadera. La variable que confunde se llama variable confusora o factor de confusión y debe ser un potencial factor de riesgo de la enfermedad en estudio y estar asociada con la variable explicativa, pero sin ser consecuencia de la exposición a la variable explicativa (independiente). Un ejemplo clásico de confusión se muestra en una investigación sobre leptospirosis en operarios de granjas de vacas de leche (Thrusfield, 2007). Se utilizó como variable explicativa el uso del delantal protector en los ordeñadores y se detectó una falsa asociación con la infección por *Leptospiras*. Lo que en realidad ocurría es que el tamaño de la explotación estaba asociado tanto con la presencia de la infección (factor de riesgo) como al uso del delantal pues eran las explotaciones de mayor tamaño las que tenían normas más estrictas sobre su uso. Por ello, el tamaño de la explotación confundió (variable confusora) e indujo a interpretar, erróneamente, que el uso de delantales actuaba como factor de riesgo.



El efecto de la confusión es muy variado. Otro tipo de confusión es la conocida como paradoja de Simpson, relacionada con la distribución por estratos de los datos. En el ejemplo adjunto se ha probado la eficacia de dos tratamientos (A y B) contra la tiña en explotaciones grandes y pequeñas de conejos y los resultados son que el tratamiento A produce la curación en el 93% y el 73% de las explotaciones pequeñas y grandes respectivamente, mientras que el tratamiento B produce la curación en el 87% y el 69%, respectivamente. Estos datos indicarían que el tratamiento A es más eficaz para controlar la enfermedad que el B. Sin embargo, si analizamos los datos conjuntamente encontramos el resultado inverso pues, el tratamiento B ofrece porcentajes de curación mayores (83%) que el tratamiento A (78%).

|     |               |          |     |         |
|-----|---------------|----------|-----|---------|
| 93% | TRATAMIENTO A |          | 73% |         |
|     |               | PEQUEÑAS |     | GRANDES |
|     | SI            | 81       |     | 192     |
|     | NO            | 6        |     | 71      |
|     | Total         | 87       |     | 263     |
| 87% | TRATAMIENTO B |          | 69% |         |
|     |               | PEQUEÑAS |     | GRANDES |
|     | SI            | 234      |     | 55      |
|     | NO            | 36       |     | 25      |
|     | Total         | 270      |     | 80      |

|       | TT-A | TT-B |
|-------|------|------|
| SI    | 273  | 289  |
| NO    | 77   | 61   |
| Total | 350  | 350  |
|       | 78%  | 83%  |

El fenómeno de confusión surge como un problema de comparación, cuando factores extraños, pero importantes, se distribuyen en forma desigual en los grupos que están siendo comparados. En este caso la clave consiste en que el tratamiento A se ensayó sobre todo en explotaciones grandes (75%) mientras que el tratamiento B se ensayó sobre todo en explotaciones pequeñas (77%), por lo que los estratos no eran homogéneos. La posible existencia de factores de confusión debe tenerse en cuenta desde el inicio de un estudio epidemiológico. Existen diferentes métodos para intentar detectar y controlar estos factores de confusión, como la exclusión (restricción), el apareamiento, el análisis estratificado, la aleatorización y el modelado (Schoenbach, 2004).

## Modelos causales

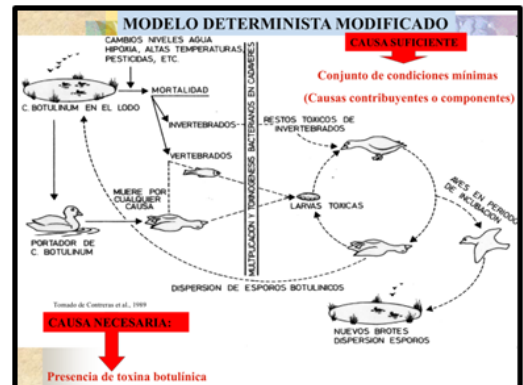
### Modelo determinista

Considera que una única causa produce un único efecto y es herencia de los postulados de Koch. Necesita una especificidad de causa y de efecto. Es un modelo superado que no se adapta a la mayoría de las situaciones.

En la evolución de este modelo determinista se incorporan dos tipos de causas: suficientes y necesarias.

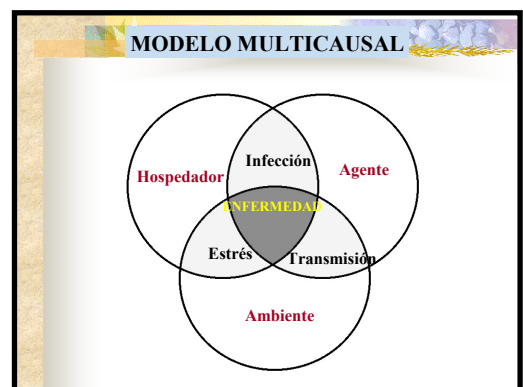
La **causa suficiente** es la que produce inevitablemente la enfermedad (ej. virus de la peste porcina africana -PPA- en cerdos) y se corresponde con el modelo determinista primigenio. En cualquier caso, este modelo sólo puede aplicarse a enfermedades muy concretas y ni siquiera ocurre en todos los animales expuestos y no puede explicar que algún cerdo de un colectivo expuesto al virus de la PPA pueda mantenerse sano, lo que ocurre también en otras epidemias graves (peste bubónica o virus Ébola).

La **causa necesaria** resulta imprescindible para que se produzca la enfermedad (presencia de *Pasteurelas* y pasterelosis o toxina botulínica y botulismo) pero necesita otros factores participantes que son necesarios para la aparición de la enfermedad (estrés, presencia de virus o micoplasmas, falta de inmunidad humoral, etc.). En el caso de enfermedades con esquemas epidemiológicos complejos, como el botulismo de aves acuáticas (Contreras et al., 1989), las causas contribuyentes pueden denominarse conjunto de condiciones mínimas, necesarias para el inicio de un brote.



### Modelo multicausal.

Más complejo que el anterior, nos permite trabajar con enfermedades multifactoriales. Por un lado, se acepta que muchas causas pueden producir un mismo efecto, a la vez que una única causa puede producir diferentes efectos. En este modelo multicausal el concepto de causa suficiente sigue existiendo, pero no como causa única sino como un conjunto de componentes causales (Rothman, 1976). La ventaja de conocer los componentes causales radica en que no necesitamos conocerlos y controlarlos todos, pues la eliminación de uno sólo podría evitar la aparición de la enfermedad. En este modelo cuando un mismo componente causal está incluido dentro de todas las causas suficientes, se considera causa necesaria.



### Modelo probabilístico

Es el modelo vigente. Las herramientas que utiliza, para valorar empíricamente una posible asociación, son la teoría de probabilidades y métodos estadísticos relacionados, por lo que la noción teórica de causa se sustituye por el concepto de “factor de riesgo”. El factor de riesgo es la denominación epidemiológica de la exposición que actúa sobre un grupo de sujetos, dando lugar a una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad que sobre otro grupo no expuesto.

Los factores de riesgo pueden tener diferentes denominaciones según las diferentes escuelas dogmáticas:

Predisponentes, que elevan el grado de susceptibilidad del hospedador (edad, raza, aptitud, sexo, ...).

Favorecedores, que facilitan la aparición de una enfermedad (alojamiento, nutrición, manejo, estrés, ...).

Desencadenantes (precipitantes), que se asocian con la presentación definitiva de la enfermedad (“causas necesarias”, como toxinas o agentes infecciosos).

Reforzadores, que agravan la clínica de la enfermedad (carencia de vitamina A en dermatofitosis).

Todos los modelos anteriormente descritos se engloban en lo que Thrusfield (2007) considera modelo causal 1, en oposición con el modelo causal 2, en el que interrelacionan los factores estableciendo redes de diferentes niveles, y que se representa en la figura de la última página.

## Formulación de una hipótesis causal

Una investigación epidemiológica debe comenzarse realizando una evaluación descriptiva del tiempo, lugar y población sobre la que aparece la enfermedad (¿Cuándo? ¿Dónde? ¿A quién?)

**Temporalidad:** el momento del año en la que aparecen los primeros casos es una información interesante para orientar el diagnóstico en enfermedades de presentación estacional, si bien el cambio climático está modificando algunos patrones epidemiológicos. En el otro extremo, en casos de intoxicaciones alimentarias de curso rápido, es necesario conocer la hora en la que aparecen los primeros síntomas para poder obtener un período de incubación que nos ayude a orientar el diagnóstico e identificar la fuente.

**Ubicación:** La distribución geográfica de una enfermedad puede relacionarse con factores geológicos, ecológicos o de manejo en base a una dominancia patológica propia de cada zona. La epidemiología espacial estudia la distribución geográfica de las enfermedades con el apoyo de los sistemas de información geográfica (SIG).

**Población:** las particularidades de los animales afectados por la enfermedad se relacionan con los determinantes que dependen del hospedador.

Con esta información descriptiva podemos comenzar a identificar posibles factores de riesgo (causales) de la enfermedad objeto de la investigación que, combinados con los postulados causales de Hill, nos permitirán formular una hipótesis causal, que deberá ser confirmada posteriormente mediante estudios observacionales o experimentales, con un apoyo estadístico (postulados de Evans).

### **Métodos para establecer una hipótesis causal (Thrusfield, 2007).**

De las diferencias: Si la frecuencia de una enfermedad es diferente en dos circunstancias distintas, y uno de los factores está presente en una circunstancia, pero no aparece en la otra, puede sospecharse de la existencia de un factor causal. En la investigación de la mortalidad por fiebre puerperal, el médico húngaro Semmelweis detectó que la división del hospital en la que los médicos atendían a las parturientas tenía mayores casos y fallecimientos que la atendida por las comadronas, realizando una compleja investigación que permitió descubrir el valor de la asepsia y controlar la mortalidad en las madres por fiebre puerperal.

De las coincidencias: Si un factor es común en circunstancias distintas en las que aparece la enfermedad, dicho factor podría estar relacionado con la enfermedad. En relación con la aparición de casos de encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) en el Reino Unido se detectó que las explotaciones en las que aparecían los casos adquirían en la misma fábrica los piensos de harinas de carne de rumiantes.

De las variaciones concomitantes: consiste en la búsqueda de un factor cuya frecuencia o intensidad varía continuamente con la frecuencia de la enfermedad en distintas situaciones. La relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón está condicionada por el número de cigarrillos fumados al día (postulado del gradiente biológico de Hill).

De analogía: compara el modelo de comportamiento de la enfermedad en estudio, con el de una enfermedad ampliamente conocida. Este método puede ser engañoso pues impide el estudio y seguimiento de enfermedades con fundamentos desconocidos hasta el momento y, por ejemplo, fue el argumento inicialmente esgrimido por los detractores del origen priónico de la EEB.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Contreras, A., León, L., Cubero, M.J. 1989. Botulismo en la avifauna acuática. Medicina Veterinaria. 7(11):583-590.
- Doll, R. & Hill, A. B. 1950. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. British Med. J. 2, 739-748.
- Last, J, M. 1989. Diccionario de Epidemiología. Salvat Editores, Barcelona.
- OMSA (Organización Mundial de Sanidad Animal) s.f.. Perineumonía contagiosa bovina. Recuperado de <https://www.woah.org/es/enfermedad/perineumonia-contagiosa-bovina/>. Fecha de ultimo acceso 1 de febrero de 2025.
- Piédrola Gil, G., del Rey Calero, J., Domínguez Carmona, M., Cortina Greus, P., Gálvez Vargas, R., Sierra López, A. y cols. 1994. Teoría de la causalidad en epidemiología. En: Medicina Preventiva y Salud Pública. Cap. 7: 86-93. Editorial Científicas y Técnicas, S.A., Masson-Salvat Medicina, 9ªEd. Barcelona.

Poveda, J.B., Ramírez, A.S., de la Fé, C., Assunção, P., Díaz-Bertrana L., capítulo 2: Causalidad de enfermedad. En “Epidemiología Veterinaria”, Contreras, A., Sánchez, A., y Corrales, J.C. Eds. Diego Marín Librero, págs. 13-22. Murcia. 2004.

Schoenbach, V. J. 2004. 9. Inferencia causal. 269-287.  
<http://www.epidemiolog.net/es/endesarrollo/InferenciaCausal.pdf>

Schoenbach, V. J. 2004. 11. Multicausalidad: el fenómeno de confusión. 335-379.  
<http://www.epidemiolog.net/es/endesarrollo/Multicausalidad-confusion.pdf>

Thrusfield, M. 2007. Determinants of disease. Chapter 5. Págs. 75-97. En: Veterinary Epidemiology. Ed. Blackwell Science. Oxford.

**Modelo causal 2**, hipomagnesemia bovina (tomado de Thrusfield, 2007).

