

Notas metodológicas

Desde la observación a la comprobación empírica

5/03/2007

Martín Caicoya Gómez-Morán

Jefe de Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Principado de Asturias. Hospital Monte Naranco.

Gaspar Casal, en su obra *Memorias de la Historia Natural y Médica de Asturias*, en el capítulo que dedica a la descripción de lo que "en esta provincia se llama vulgarmente Mal de la Rosa", especula sobre las causas y dice "se hallan ya en la temperatura o constitución de la atmósfera, ya en los alimentos". Señala que los casos de Mal de la Rosa se concentran en el estío y más adelante dice "el principal alimento de los que la padecen es el maíz y el mijo... rara vez comen carne fresca, pues los que la padecen son pobres labradores". En cuanto al tratamiento, Casal reflexiona así: "observé constantemente que el cambio de los alimentos ordinarios por otros más sustanciosos y alimenticios era utilísimo.... Con esta sola dieta (manteca de vaca) no sólo sanó perfectamente del Mal de la Rosa sino también de la demencia. De lo dicho se infiere qué clase de dieta conviene a estos enfermos".

Las reflexiones de Casal identificaron bastante bien el origen de la Pelagra: una dieta deficitaria. Para llegar a esa conclusión pensó epidemiológicamente, describiendo la enfermedad en función de persona, tiempo y lugar. Una buena descripción es la mejor forma de generar hipótesis ante un fenómeno nuevo. A Casal le faltó dar el paso desde la epidemiología descriptiva a la analítica.

Fue Godberger el que dio ese salto. Este sanitarista destinado en el profundo sur de Estados Unidos, examinó sistemáticamente las posibles formas de producción de la enfermedad. Mediante la observación y el estudio de casos, llegó a la conclusión de que no era transmisible, fundamentalmente porque nunca se habían dado la pelagra entre el personal que cuida a los enfermos pelagrinos a pesar de que las enfermeras muchas veces convivían con ellos: "Por tanto, llama la atención el hecho de que si bien los enfermos sí se ven afectados de pelagra después de diversos periodos de residencia en la institución (algunos pasados 10 o 20 años, lo que permite suponer que en ésta radica la causa de la enfermedad), las enfermeras o asistentes parecen uniformemente inmunes"¹. Considera Goldberg que dado que las enfermeras tienen una dieta más rica y variada, ahí debe buscarse "la explicación de esta notable inmunidad". Otra característica que observa Goldberg es que es una enfermedad rural y de pobres: ¿por qué no en los pobres de ciudad?, se pregunta, en un esfuerzo por argumentar dialécticamente. Por la dieta, ya que los primeros se alimentan fundamentalmente de cereales y vegetales, sin apenas productos animales.

Hasta aquí, Goldberger coincide con Casal, si bien aquél elabora su argumentación de una manera más sistemática, examinando las posibilidades y reduciendo al absurdo. Los griegos fueron maestros de la dialéctica. Quizá porque en contraste con los imperios fluviales (Egipto, Mesopotamia), en Grecia se produjo una escisión entre política y religión. Los sabios griegos no dependían del estado, eran ciudadanos libres que ejercían a título particular en función de sus intereses y valores. En el ágora, los hombres libres tenían que defender sus derechos y posturas. Saber razonar, vencer dialécticamente al rival, era un recurso muy valioso. De ahí que florecieran las escuelas de sofistas, dónde los ciudadanos iban a adquirir los recursos dialécticos. Estas técnicas se extendieron a todos los campos del saber². Sin embargo, a ellos les bastaba la razón, nosotros exigimos que el fruto de esas deducciones se contraste con la realidad, idealmente con un experimento, aunque muchas veces basta la observación contrastada: los estudios observacionales.

Godberger, con la ayuda de Willet, lo llevó cabo en Georgia³ mediante un estudio de casos y controles, cuando aun no se llamaba así: en 1910 se habían admitido 996 pacientes en el State Sanitarium y restaban al cabo de un año 418, de los cuales 32 (7.65%) habían contraído la pelagra. Mientras que de los 293 empleados del asilo ninguno la había contraído (si la pelagra hubiera atacado a estos empleados con la misma tasa que a los asilados, entonces 22 de ellos deberían tener la enfermedad). De una manera menos cuantitativa, también realizó observaciones sobre la relación entre dieta y enfermedad. En los orfanatos notó que los niños más afectados eran los 6 a 12 años. En ambas instituciones se llevaron a cabo minuciosas investigaciones de todos los factores que pudieran explicar la notable exención de los niños menores de 6 años y mayores de 12. Y la conclusión fue que tenían mejores y más variadas dietas: los que tienen pelagra tienen una dieta con poca carne y otros alimentos con proteínas animales. Le faltó hacer una encuesta dietética y comparar consumos entre sanos y enfermos (ignoro si el Willet de esa investigación es abuelo del Walter Willet, quizá el mejor experto en epidemiología nutricional) pero esta sospecha le sirvió para llevar a cabo experimentos, un paso más en el proceso de búsqueda de causalidad: desde la descripción a la experimentación, pasando por la observación contrastada.

Dos eran las preguntas a las que quería responder Goldberger:

1-¿ Se puede descartar con certeza que la pelagra no es una enfermedad transmisible, como afirmaba la academia en el momento?

2-¿Se puede encontrar la causa en una dieta deficitaria?

Para responder a la primera pregunta inoculó con costras y detritus de enfermos, monos y otros animales, e

incluso a él mismo. No consiguió reproducirla.

Mientras, como director que era de la región sanitaria, pudo introducir en orfanatos y asilos una dieta rica y variada durante algún tiempo. Observó que la pelagra desaparecía. La reintroducción de la dieta basada en cereales y escasa en proteínas animales hacía regresar la pelagra. Había realizado un estudio experimental, pero hoy no estaríamos satisfechos con el diseño.

Un buen diseño de un experimento exige, al menos, cinco cosas:

- 1-La asignación de la intervención al azar, la llamada aleatorización
- 2- Por tanto, tiene que haber un grupo control
- 3- Que los investigadores no conozcan quiénes están en un grupo u otro, de manera que no sufran involuntarios prejuicios a la hora de ver o analizar los resultados
- 4- Que se hayan definido bien los resultados, cuándo y cómo buscarlos, y la forma de análisis, evitando así análisis que sugieran los datos
- 5- Que se haya elegido un tamaño de muestra que responda a las necesidades y criterios establecidos como se ha visto en un Notas de Evaluación previo⁴: qué diferencia es estadísticamente significativa (el valor de la p para toma decisiones) y clínicamente relevante, y qué capacidad se tendrá de encontrar ese impacto (el poder o 1-beta).

Una correcta aleatorización es la mejor manera de evitar la mayor amenaza de los estudios observacionales: la confusión. En un estudio observacional se compara la frecuencia de enfermedad en un grupo que voluntaria o circunstancialmente se expuso a una hipotética causa de esa enfermedad con otro que no se expuso. Como ya hemos visto en una anterior entrega⁵, el investigador puede partir de enfermos e investigar si estuvieron o no expuestos, como hizo Goldberger en los asilos, o de la exposición y ver si los expuestos enferman más que los no expuestos. El problema es que puede haber razones para exponerse y que a su vez sean la causa de la enfermedad. La asignación al azar de la exposición evita, salvo raras excepciones, que coincida el estar expuesto con tener más riesgo de enfermedad por otra causa que lo explique. Digo salvo extrañas coincidencias porque se especula si la asociación encontrada en los años 70 entre diabetostáticos orales y arritmia cardiaca, en el University Group Diabetes Program⁶, se debió a que por azar había en el grupo experimental más riesgo de arritmia. Por eso hoy se tiende a distribuir al azar estratificando por riesgos, de manera que haya una distribución equilibrada en ambos grupos de los riesgos conocidos para el resultado.

De manera que un confusor es una variable que produce el resultado observado y está asociado, no causalmente, con la variable independiente: sobre la que se especula si es o no una causa. Obsérvese que no es un confusor una variable que interviene en la cadena causal. Si A causa B y B causa C, ni B no es un confusor. Pero si B causa C y A ocurre más veces cuando B está presente que cuando no lo está, B es un confusor. Es fácil ver que si B es causa de C, si se examina la relación de A y C, se encontrará que la hay, precisamente porque cuando hay A hay B, que es la causa de C.

Veamos esto con un ejemplo. Todos sabemos que en el mundo occidental beber y fumar están asociados. La tabla 1 muestra los resultados de un estudio hipotético entre alcohol y cáncer de pulmón. Tomo los datos de Monson⁷.

Tabla 1: Asociación entre cáncer de pulmón y alcohol

	CÁNCER	NO CÁNCER	TOTAL	TASA
BEBEDOR	60	940	1000	60/1000
NO BEBEDOR	40	960	1000	40/1000

El riesgo relativo es $60/40=1.5$, es decir, los bebedores tienen el 50% más riesgo de cáncer de pulmón que los no bebedores.

Pero si se examina ese riesgo entre fumadores y no fumadores nos encontramos con los resultados de las tablas 2 y 3 y unos riesgos relativos de 1.1 en el primer caso y 1.0 en el segundo.

Tabla 2: Asociación entre cáncer de pulmón y alcohol entre fumadores

	CÁNCER	NO CÁNCER	TOTAL	TASA
BEBEDOR	56	544	600	93/1000
NO BEBEDOR	34	366	400	85/1000

Tabla 3: Asociación entre cáncer de pulmón y alcohol entre no fumadores

	CÁNCER	NO CÁNCER	TOTAL
BEBEDOR	4	396	400
NO BEBEDOR	6	594	600

Lo que hemos hecho ha sido controlar por la variable que potencialmente confunde la asociación mediante una estratificación: examinamos la asociación en grupos uniformes, todos expuestos, o no, a la variable que produce el resultado, en este caso tabaco. Si nosotros hubiéramos asignado al azar la exposición, ser o no bebedor, en principio no debería haber más fumadores-bebedores que fumadores-no bebedores en cada grupo. Pero como las muestras suelen ser pequeñas, como en este caso, el azar puede hacer que no se distribuyan uniformemente los fumadores entre los dos grupos, como pasó en el estudio de diabetes. Por eso lo ideal es siempre estratificar antes de aleatorizar.

Volviendo a Goldberger, hay que reconocer que hizo un esfuerzo para controlar los confusores, aunque aun no tenían ese nombre -tan equívoco- en sus estudios. Había observado que tanto carne como leche evitaban la pelagra. Por otra parte, el consumo de ambas está asociado ¿Era la leche o la carne lo que protegía? Para verlo, examinó hogares que consumían poca carne y mucha leche: no había pelagra. Lo mismo en los que consumían mucha carne y poca leche. Estableció que los dos alimentos protegían.

Es un caso frecuente en medicina: la multicausalidad y la asociación entre causas. Si se quiere examinar la relación entre hipertensión y enfermedad cardiovascular, se ha de controlar por colesterol, y diabetes y tabaco: son factores de riesgo que además pueden estar asociados a la hipertensión. En estos casos, no desaparece la asociación, simplemente se diluye.

Antes de cerrar esta entrega quiero reconocer la contribución de Fisher a la definición de confusión, aunque muriera diciendo que la relación entre cáncer de pulmón y tabaco se debía a un confusor genético que hacía mayor la predisposición a fumar y al cáncer de pulmón⁸. Fue Jeromie Cornfield⁹ el que ideó el análisis estratificado para controlar la confusión, una técnica simple que hoy empleamos. Y fueron Mantel y Haenszel¹⁰ los idearon un estadístico para reportar el resultado de un análisis estratificado.

Hoy, la mayoría de los investigadores acuden a los análisis multivariantes, controlando por otras exposiciones mediante la introducción de los potenciales confusores en el modelo. Es una estrategia correcta; yo prefiero realizar análisis previos en tablas de dos por dos, estratificando, de manera que uno puede ver los números y darse cuenta de los orígenes de las inestabilidades en los resultados.

Bibliografía

- 1 Godberger G. *Public Health Report* 1914; 29:1863
- 2 Solís C, Señés, M. *Historia de la Ciencia*. Madrid 2005. Espasa.
- 3 Godberger G. *Public Health Report* 1914; 29: 2354
- 4 Caicoya M. *Notas de Evaluación* 2006;3
- 5 Caicoya M. *Notas de Evaluación* 2006; 2
- 6 Shor S. *Jama* 1971; 217:1671
- 7 Monson R. *Occupational Epidemiology*. Florida 1990 CRC Press
- 8 Fisher RA. *BMJ* 1957a; : 43
- 9 Cornfield J, *J Nat Cancer Inst* 1959; 22: 173
- 10 Mantel N, Haenszel W. *Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease*. *J Nat Cancer Inst* 1959; 22: 719-48.

Palabras clave:

Análisis estratificado, Análisis multivariantes, Comprobación empírica, Confusión, Observación contrastada

e-notas de evaluación

Autores/as: Martín Caicoya Gómez-Morán

Título: Desde la observación a la comprobación empírica

Nº 2 de 2007

Disponible en: [Enlace a la noticia](#)