

OPINIONES, DEBATES Y CONTROVERSIAS

LEUCEMIAS Y RADIACIÓN: JUICIO CAUSAL SEGÚN LOS CRITERIOS DE SIR AUSTIN BRADFORD HILL

Causal judgment by Sir Austin Bradford Hill criteria: leukemias and radiation

Resumen

El cometido del presente trabajo es la lectura interpretativa con base en la propuesta de inferencia causal de Austin Bradford Hill, del documento *Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. I. Distribution, incidence and appearance time*. El documento informado por el comité de las víctimas de la bomba atómica cumple con la totalidad de los nueve “criterios” propuesto por Hill, y entre las limitaciones se cuentan la presunciones de homogeneidad genética de los sujetos expuestos y linealidad de los efectos de las radiaciones en la leucemia, además del hecho de sólo considerar la edad como variable confusora.

Por otra parte, el número de muertes por leucemia, patrón de oro de la sensibilidad y la especificidad del sistema de vigilancia del estudio de duración de la vida, fue 61 muertes por leucemia entre los supervivientes situados dentro de 1500 metros del epicentro de la explosión y 25 muertes en el grupo que recibió radiación estando entre 1501 y 10000 metros, lo que habla de posible subregistro de casos y de sobrediagnóstico por la sumatoria de criterios empleados.

Los “criterios” de Hill no son reglas lógicas sino metodológicas, que ayudan en el proceso de decisión sobre la inferencia causal en epidemiología. Se apartan de la discusión de si las inferencias a partir de ellos se ajustan a la lógica inductiva o a la deductiva, y deben entenderse pragmáticamente como “inferencias de la mejor explicación” en el contexto de la abducción. La única conclusión permitida dentro del marco de la “inferencia de la mejor explicación”, es que se tienen buenas razones para considerar seriamente la hipótesis que la asociación estadística que se estudia, es una relación causal.

Palabras clave. Leucemia, leucemia inducida por radiación, causalidad.

Martínez-Betancur O. Leucemias y radiación: juicio causal según los criterios de Sir Austin Bradford Hill. *Rev.Fac.Med.* 2010; 58: 236-249.

Summary

This paper presents an interpretive reading based on the proposed causal inference by Austin Bradford Hill; of the document “Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. I. Distribution, incidence, and Appearance time”. The document prepared by the committee of the atomic bomb victims, full filed all nine “criteria” proposed by Bradford Hill; and between its limitations include the assumption of genetic homogeneity of the exposed and the linearity of the effects of radiation in leukemia, in addition to only consider age as a confounding variable.

Moreover, the number of deaths from leukemia, the gold standard for sensitivity and specificity of the surveillance system in the study of life span was 61 deaths from leukemia among the survivors located within 1500 meters from the epicenter of the explosion and 25 in the group located between 1,501 and 10,000 meters, fact which talks about possible underreporting of cases and over diagnosis by the sum of criteria used..

Hill’s “criteria” are not logical but methodological rules which help in the process of deciding the causal inference in epidemiology. Such “criteria» are independent from the discussion about what kind of logic, deductive or inductive, is applied in the inferences process. Causal judgment based on Hill’s “criteria” should be understood pragmatically as «inference of the best explanation» in the context of abduction. Within the framework of “inference of the best explanation” the only permitted conclusion is that exist good reasons to seriously consider the hypothesis of the statistical association as a causal relationship.

Key words. radiation-induced leukemia, causality.

Martínez-Betancur O. Causal judgment by Sir Austin Bradford Hill criteria: leukemias and radiation. *Rev.Fac.Med.* 2010; 58: 236-249.

Introducción

El 6 y 9 de agosto de 1945, fueron detonadas sendas bombas nucleares en las ciudades de Hiroshima y Nagasaki, lo que marcó la finalización de la Segunda Guerra Mundial en el Pacífico. Las bombas tenían una equivalencia de entre 10 y 20 kilotones de trinitrotolueno. La exposición resultante fue de rayos gamma y neutrones, y la mayoría de la dosis de radiación para quienes estuvieron expuestos, fue instantánea (1).

Se estima que murieron 78.000 personas por efecto de quemaduras y por el poder de la explosión, e indirectamente por trauma y aplastamiento causados por derrumbes de edificaciones, además de muerte intestinal y fallo de médula ósea por injuria aguda por radiación (2-5). La devastación material era esperada; lo que no se esperaba, fue la cantidad de personas sobrevivientes expuestas a radiación a diferentes distancias del lugar del epicentro, lo que para los científicos representaba una oportunidad para investigar los efectos tardíos de la radiación sobre el cuerpo humano (6). A dicha oportunidad de estudio, sin paralelo en la historia de la humanidad, resultado de una decisión política y militar, se la llama eufemísticamente un “experimento natural” para justificar así, el aprendizaje de sus consecuencias catastróficas.

Un experimento natural es “un cambio de importancia mayor realizado por quienes toman decisiones políticas y no por investigadores. Es un experimento desde el punto de vista científico, porque ofrece oportunidades para medir el efecto del cambio bajo la premisa que el cambio es tan claro y dramático en naturaleza que no hay duda en identificarlo como la variable independiente” (7). El papel del investigador que usa el experimento natural es capitalizar oportunamente las situaciones que ya existen. El oportunismo del investigador está en buscar situaciones donde haya ocurrido un cambio claro y dramático y emplear tales situaciones como laboratorios “naturales”. En esencia, el argumento del experimentador natural es que un cambio de naturaleza, claro y dramático, puede tratarse como una variable independiente en un contexto experimental, y sus efectos pueden ser observados y registrados (7).

Los esfuerzos para la recolección de datos clínicos se iniciaron casi inmediatamente con la llegada de equipos científicos enviados por el *Japanese National Research Council*, la *US Army and Navy* y el *Manhattan Engineering District*, el grupo responsable del diseño de la bomba. Sin un plan cohesivo de qué hacer y cómo hacerlo, estas misiones no aportaron un cuadro diciente de lo que sucedía. En mayo de 1946, ante un trabajo realizado sin éxito y convencidos los norteamericanos del valor científico potencial de las consecuencias de la radiación para la salud humana, por orden del presidente Truman, la *National Academy of Science* y la *Atomic Bomb Casualty Commission* (Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica), creada en Japón en 1947, planean un cuidadoso estudio de seguimiento de sobrevivientes, víctimas japonesas de radiación.

En 1950, momento de un censo nacional en Japón, se elaboró una lista exhaustiva de sobrevivientes de los bombardeos atómicos, al introducir una pregunta en el cuestionario del censo concerniente a la presencia de la persona censada en Hiroshima o Nagasaki al momento del bombardeo. Entre los 195.000 sobrevivientes identificados, se tomó una muestra de 99.000 de ellos, estratificada por la distancia a la que se encontraban a partir del epicentro, y una muestra de 26.000 de quienes no se encontraban en las ciudades. Se trata de la cohorte cerrada del *Life Span Study*, que ha sido seguida desde entonces para determinar mortalidad e incidencia de cáncer entre los sobrevivientes de las explosiones atómicas (1,6).

El primer informe sobre los efectos de la radiación en la génesis de la leucemia en sobrevivientes del bombardeo atómico de Hiroshima y Nagasaki, fue preparado por la Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica, documento que se ha convertido en una lectura “clásica” en epidemiología del cáncer (6). No existen criterios estandarizados para el enjuiciamiento del porqué hay documentos biomédicos que se han convertido en “clásicos”. Lo que se esperaría de un trabajo “clásico” en epidemiología es que, sin importar lo sofisticado del diseño ni la complejidad de los métodos estadísticos, además de reconstruir las historias racional y externa de la disciplina, enseñe cómo hacer las cosas correctamente, independientemente del paso del tiempo (9-14).

El cometido del presente trabajo es la lectura interpretativa con base en la propuesta de inferencia causal de Austin Bradford Hill (15), del documento *Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. I. Distribution, incidence and appearance time* (8).

Leucemia relacionada con radiación: juicio causal

Los “criterios de causalidad” de Hill (15) son el componente más utilizado para la aproximación epidemiológica a la inferencia causal; no obstante, ninguno de los nueve criterios propuestos puede aportar evidencia indisputable a favor o en contra de una hipótesis de causa-efecto y ninguno puede considerarse como un *sine qua non*. Lo que ellos pueden hacer, con menor o mayor fortaleza, es ayudar a responder la pregunta fundamental de si existe alguna otra explicación igual o más probable de la relación causa-efecto (16). La preocupación de Hill eran los sesgos resultantes del “método de observación” en el estudio de las poblaciones humanas, de forma que intentó especificar las circunstancias en las que se puede inferir una relación causal a partir de una observación no experimental (17).

La pregunta que se hace Hill ante observaciones que revelan una asociación entre dos variables, asociación perfectamente delineada y más allá de lo esperado por azar, es ¿qué aspectos de dicha asociación deberían considerarse específicamente antes de decidir que la interpretación más probable es de causalidad?:

Temporalidad o relación cronológica. Necesidad que una causa preceda un efecto en el tiempo. Particularmente relevante con enfermedades de lento desarrollo, la exposición debe preceder a la enfermedad.

El informe preparado por la Comisión para las Víctimas de la Bomba Atómica, se fundamenta en la vigilancia activa continua a partir del año 1946, de casos de leucemia en la población de sobrevivientes de los bombardeos atómicos, expuestos a radiación ionizante. Cada caso de leucemia fue estudiado y clasificado en una de tres categorías diagnósticas con diferentes grados de suma de evidencias: clínica, morfológica y por consenso. De mayor a menor grado de evidencia, se clasificaron los casos como leucemia definida, probable y posible.

Desde enero de 1946 hasta finales de diciembre de 1964, se registraron en la Comisión 1098 casos de leucemia (Tabla 1). De los 959 casos definidos y probables, 738 ocurrieron en personas que nacieron antes que las bombas fueran arrojadas en agosto de 1945, y 221 a personas que nacieron después de los bombardeos. Todos los datos disponibles sobre los 738 pacientes nacidos antes de los bombardeos fueron revisados para comprobar de nuevo los criterios del tipo de leucemia, la fecha de comienzo, la certeza del diagnóstico, el estado de exposición, la edad y el sexo.

Tabla 1. Precisión del diagnóstico de 1089 casos de leucemia, 1946-1964

Diagnóstico	Hiroshima	Nagasaki	Total	Porcentaje
	No. de casos	No. de casos	No. de casos	
Definido y probable	562	397	959	87,3
Posible	63	66	129	11,7
Información incompleta	4	6	10	1,0

Gradiente biológico o curva dosis respuesta. La cantidad de exposición deber ser medida en: duración de la exposición, intensidad promedio de la exposición e integración de estos dos factores que dará una medida de la exposición total en la vida (cantidad total de radiación ionizante).

Gradiente biológico hace referencia a la presencia de una curva dosis-respuesta unidireccional. Las asociaciones que no muestran una tendencia monotonica en la frecuencia de la enfermedad con el incremento en los niveles de exposición no son necesariamente causales. Factores confusores, no obstante, pueden generar una relación monotonica entre un factor de riesgo no causal y la enfermedad, si el factor confusor per se demuestra un gradiente biológico en su relación con la enfermedad.

En comunión con la precedencia temporal de la exposición, se espera demostrar una curva de períodos latentes, como cabría en una circunstancia donde una única exposición breve es responsable de una enfermedad (18).

En el informe de la Comisión, las distancias en metros desde los sujetos hasta el epicentro de los bombardeos se tomaron como equivalentes de las dosis de radiaciones y se utilizaron como un índice de exposición. El informe es una descripción de 326 casos de leucemia con dos niveles de exposición a radiación (dosis de radiación), según la distancia en metros desde los sujetos hasta el epicentro de los bombardeos: hasta 1500 m del epicentro (Grupo I: 160 casos), y desde 1501 m hasta 10000 m del epicentro (Grupo II: 166 casos).

La figura 1 muestra la curva de distribución de leucemias según el año de comienzo de la enfermedad para el Grupo I de exposición. La curva sugiere una distribución bimodal con un pico en 1951 y otro en 1958. La razón de leucemia aguda: leucemia crónica fue 2:1 en 1951 y 4:1 en 1958.

La figura 2 muestra la curva de distribución de leucemias según el año de comienzo de la enfermedad para el Grupo II de exposición. Durante 1946-1955, se produjeron en este grupo 36,4% de todos los casos, 36,7% de los casos agudos y 35,1% del tipo crónico. Durante el segundo período (1956-1964), se produjeron 63,5% de todos los casos, 63,3% de los casos agudos y 64,9% del tipo crónico.

Las curvas de distribución de casos en la figura 3 muestran, con especial referencia a los intervalos 1946-1955 y 1956-1964, que las diferencias entre los grupos de exposición se caracterizan, en el primer período, por mayor número de casos crónicos en el grupo hasta los 1500 metros del epicentro. En el segundo período, 1956-1964, la razón de casos agudos a casos crónicos de leucemia en el Grupo I es similar al del Grupo II. La segunda mitad de cada serie de curvas es similar después de 1956.

El período de latencia en años expresa el intervalo entre la edad en el momento de los bombardeos y la edad en el momento del comienzo de la enfermedad, es decir, entre la exposición a las radiaciones y la aparición de leucemia. De la interpretación de la tabla 2, la Comisión concluye que en las

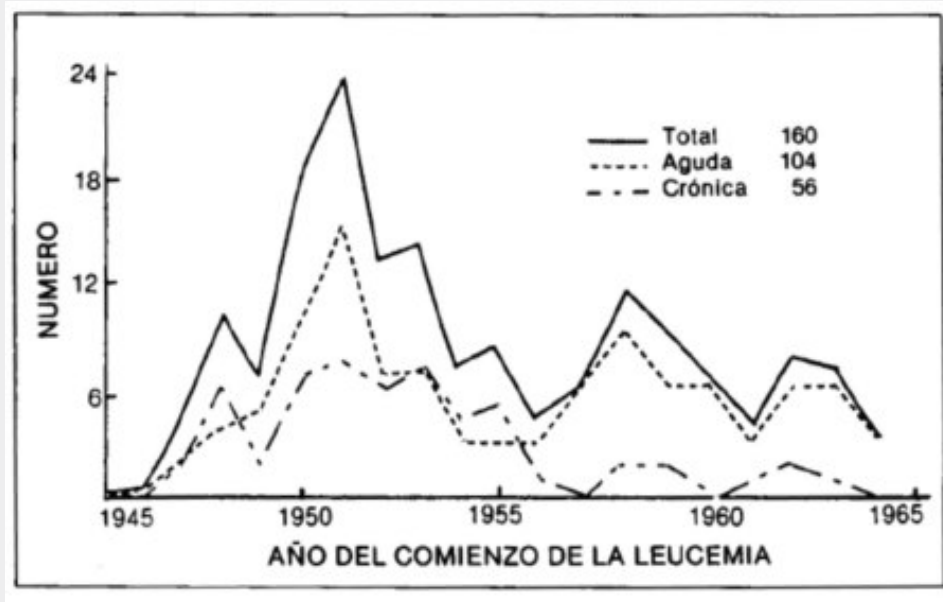


Figura 1. Casos de leucemia definidos y probables entre las personas situadas dentro de 1500 metros del epicentro, Hiroshima y Nagasaki.

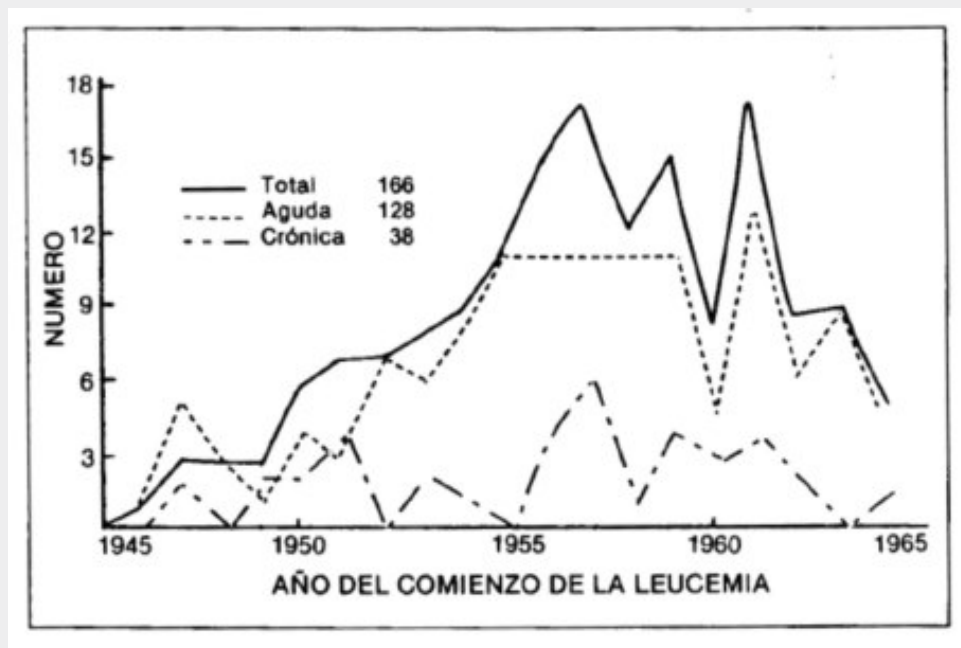


Figura 2. Casos de leucemia definidos y probables entre las personas situadas a 1500-10000 metros del epicentro, Hiroshima y Nagasaki.

personas en el grupo de edad más joven en el momento de los bombardeos, la leucemia aguda se desarrolló más rápidamente si se encontraban más próximas al epicentro, pero que las personas en

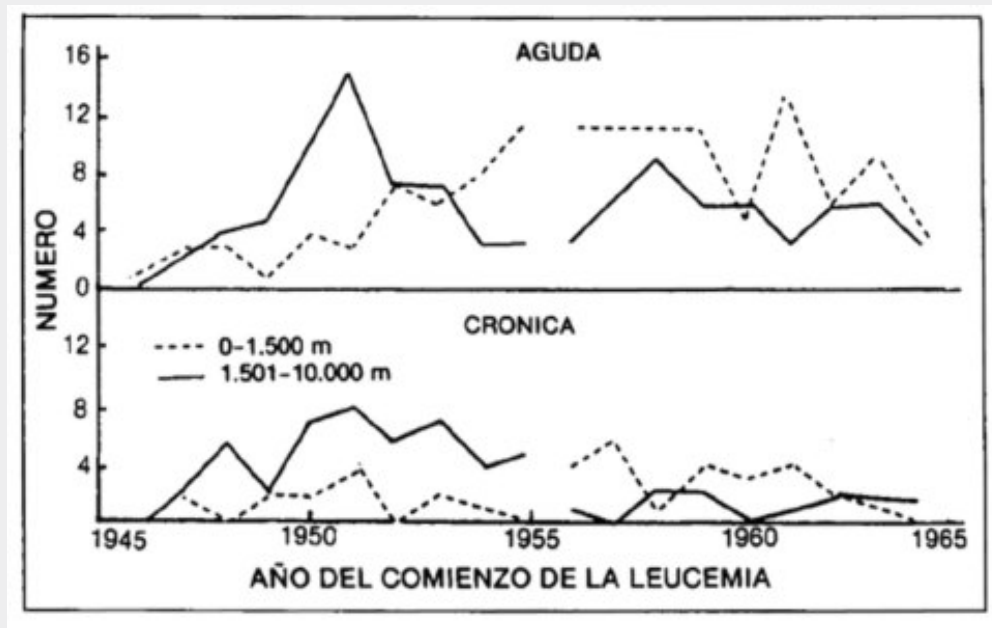


Figura 3. Distribución de casos de leucemia aguda según la distancia del epicentro.

Tabla 2. Tiempo de aparición de la leucemia según la edad en el momento de los bombardeos y el tipo de leucemia.

Edad en el momento de los bombardeos	Año	DISTANCIA DEL EPICENTRO		DISTANCIA DEL EPICENTRO		Valor de P	
		0-1.500 metros	1.501-10.000 metros	0-1.500 metros	1.501-10.000 metros		
Leucemia aguda:							
0 - 14	8,6	38	19,9	11,6	36	23,7	<0,005
15 - 29	9,4	40	22,1	11,6	29	17,1	<0,025
Más de 30	13,0	26	14,3	11,6	63	16,4	NS
Leucemia crónica:							
0 - 29	8,1	30	17,3	11,7	16	18,3	<0,005
Más de 50	7,2	26	10,5	10,3	22	17,8	<0,005

todos los grupos de edad con mayor proximidad al epicentro adquirieron leucemia crónica más rápidamente que aquellas personas expuestas a mayor distancia.

Fuerza de la asociación. Por “fuerza de la asociación”, Hill quiere significar la magnitud de la razón de tasas de incidencia. El argumento de Hill es esencialmente que las asociaciones fuertes son más probablemente causales que las asociaciones débiles. Las asociaciones débiles se explican usualmente por sesgos no detectados. Así, al encontrar una asociación fuerte, se excluiría la hipótesis que la asociación es enteramente debida a un confusor débil no medido u otras fuentes de sesgo modesto. El que una asociación sea débil, no obstante, no excluye una conexión causal (19,20).

Tabla 3. Tasa media anual de leucemia por 100000 habitantes en la muestra del Estudio de Duración de la Vida.

TIPO	AÑO DEL COMIENZO DE LA LEUCEMIA							
	1946-1949		1950-1954		1955-1959		1960-1964	
	Número de casos	Tasa/100.000	Número de casos	Tasa/100.000	Número de casos	Tasa/100.000	Número de casos	Tasa/100.000
Exposición 0-1.500 metros del epicentro:								
Aguda	1	2,07	17	28,21	15	26,24	5	9,24
Crónica	2	4,15	12	19,91	6	10,50	3	9,54
Totales	3	6,22	29	48,12	21	36,74	8	14,78
Exposición 1.501-10.000 metros del epicentro:								
Aguda	0		4	1,32	10	3,46	4	1,46
Crónica	3	1,24	2	0,66	2	0,69	2	0,73
Totales	3	1,24	6	1,98	12	4,15	6	2,20

El seguimiento de la cohorte del *Life Span Study* (Estudio de Duración de la Vida), iniciado cinco años después de la exposición y efectuado por la *Radiation Effects Research Foundation*, elimina la mortalidad causada por efectos de la radiación aguda y el trauma relacionado con la explosión, y permite determinar la mortalidad tardía relacionada con la dosis de radiación atómica (excepto quizás, un pequeño número de muertes tempranas por leucemia) (21). Se dispone de los denominadores de población para esta cohorte, clasificados según edad en el momento de los bombardeos y según la distancia de la exposición. Es decir, se trata de una población definida en la cual las tasas de enfermedades que causan la muerte pueden ser estimadas con mayor precisión. La tabla 3 presenta la incidencia de leucemia por 100.000 personas de ambos grupos de exposición.

La tasa excesiva en el Grupo I se observó desde 1950 y fue mayor durante 1950-1954, manteniéndose elevada hasta la fecha del informe de la Comisión. Las tasas para el Grupo II fueron las tasas de casos espontáneos observadas para todo Japón.

Especificidad. Según el concepto propuesto por Rothman de múltiples causas componentes de una causa suficiente para la ocurrencia de un desenlace, puede existir más de una causa suficiente del desenlace, de tal manera que el desenlace puede ocurrir por múltiples vías. Una causa componente que es parte de cada causa suficiente es una causa necesaria (22). En este contexto, la especificidad causal tendría que medir qué tan importante es una componente en relación con otras (diferencia de tasas o como fracción etiológica). Jenicek (23) hace referencia a una especificidad de tipo “manifestacional”, la cual revela que un factor (causa bajo estudio) conduce a un patrón consistente de consecuencias. En otras palabras, el espectro clínico y el gradiente de manifestaciones mórbidas (una o más enfermedades) deben ser exclusivos de una exposición dada. Hill, en su artículo seminal, dice que no debe enfatizarse la importancia de esta característica como se hacía en referencia al

origen bacteriano de las enfermedades infecciosas, y propone una especificidad para tasas de mortalidad y especificidad en la magnitud de la asociación (15).

La radiación ionizante es un carcinógeno inefectivo en parte porque es especialmente letal para las células. Además, es relativamente inefectiva en inducir mutaciones puntuales en el DNA pero es efectiva en inducir rupturas de las cadenas de DNA. La mayoría de rupturas de cadena única son reparadas rápidamente, pero las rupturas de doble cadena pueden dar rearrreglos cromosómicos incluyendo translocaciones, inversiones, adiciones, deleciones. Tales aberraciones cromosómicas, si no son letales o si no son reparadas, pueden conllevar cáncer a través de cambios en la expresión de genes normales, la formación de nuevos genes quiméricos y la pérdida o inactivación de genes inhibidores de tumoreogénesis (24).

En el informe de la Comisión, todos los tipos de leucemia aguda formaron parte del espectro clínico de presentación, con particularidades, así: una mayor proporción de leucemia linfocítica aguda en el Grupo I y un incremento de leucemia monocítica y mielomonocítica en el Grupo II. La alta tasa de leucemia crónica en el grupo de edad más joven fue notablemente diferente de la distribución habitual espontánea. No se presentó ningún caso de leucemia linfocítica crónica.

Plausibilidad biológica. Una asociación es plausible si es congruente con el conocimiento biológico del momento. Al igual que el criterio de coherencia, la plausibilidad biológica fundamenta la existencia de una vía biológica desde la causa al efecto, como una especie de mecanismo o relación generativa, que conduce al desarrollo de la enfermedad. La diferencia entre los dos criterios puede establecerse según se empleen términos positivos o negativos para estimar la congruencia de la asociación estudiada con las inferencias a partir de la teoría biológica del momento. Si las inferencias favorecen la asociación, se habla de plausibilidad, y si niegan la posibilidad que exista una contradicción se habla de coherencia (25).

Coherencia. Implica que una interpretación causa y efecto para una asociación no entre en conflicto con lo que se conoce de la historia natural y la biología de la enfermedad. El propio Hill comenta el poco uso de este criterio en la búsqueda de evidencia causal, visto como redundante cuando se lo equipara con el criterio de plausibilidad (26).

Juicio por analogía. De acuerdo con este criterio, se tendría que aceptar una evidencia similar aunque fútil con un factor de riesgo similar y un efecto similar. El punto crucial es qué cuenta como evidencia similar, pues dos eventos pueden parecer similares en muchos aspectos. Así, si hay que asumir que “factores similares” tienen “efectos similares”, ellos no deben ser similares arbitrariamente, sino similares de manera que sea involucrada la plausibilidad en el mecanismo causal. Este criterio estaría entonces vinculado con los criterios de plausibilidad y coherencia (25).

Consistencia con otros estudios. Hace referencia a las observaciones repetidas de una asociación en diferentes poblaciones bajo diferentes circunstancias. Es inusual que en epidemiología un único estudio sea considerado definitivo. El poder de la aproximación epidemiológica en el estudio de

relaciones causales específicas, recae en observar hallazgos similares de manera consistente, derivados de un gran conjunto de estudios diferentes (28).

Este criterio se relaciona con el aspecto de la probabilidad previa, pero también puede verse en términos de variables confusoras. El principio subyacente de este criterio es que la potencial relación causa-efecto debe mantenerse constante mientras otros factores pueden variar. Un estudio particular puede mostrar una asociación entre una variable y una enfermedad, pero la razón para esta asociación puede ser una variable confusora. Si numerosos estudios realizados en diferentes lugares bajo diferentes condiciones muestran la misma asociación entre una variable y una enfermedad, esto aporta alguna evidencia que una variable confusora no es la responsable de la asociación demostrada (25,26).

El trasfondo histórico de la investigación sobre las implicaciones de radioactividad sobre la salud humana, desde 1896 hasta 1945, permite hacer acopio de la evidencia disponible que satisface los cuatro últimos criterios considerados (27).

- 1895, marca el inicio de un período de tres años durante el cual Wilhelm Konrad Roentgen descubre “un nuevo tipo de rayo” que puede penetrar el cuerpo humano y revelar los huesos rotos, Daniel Rutherford describe la radiación alpha y beta, Antoine-Henri Becquerel descubre el Uranio como naturalmente radioactivo, y Marie y Pierre Curie descubren el Radio, Torio y Polonio.
- 1902, Clarence Dolly, asistente de Thomas Edison, expuesto crónicamente a grandes dosis de rayos-X al manipular aparatos de fluoroscopia, desarrolla cáncer ulcerado de piel, siéndole amputados los dos brazos. Dolly muere en 1904 de cáncer metastásico y se reconoce como la primera muerte debida a cáncer inducido por radiación.
- 1896 a 1904, William Herbert Rollins (médico de Boston), escribe cerca de 200 informes donde alerta sobre los peligros de los rayos-X.
- 1907, CR Barden describe mutaciones en sapos sometidos a rayos-X.
- 1911, von Jagic describe el primer caso de leucemia en un radiólogo.
- 1917, necrosis de mandíbula y caída de dientes en pintores que usan Radio para marcar punteros de relojes para hacerlos luminiscentes.
- 1926, Harrison S. Martland, patólogo de New Jersey, realiza autopsias de mujeres encargadas de pintar los diales de relojes con Radio, e informa que muchas de ellas habían desarrollado anemia leucopénica y sarcomas osteogénicos. De los reportes de esa época, las condiciones hematológicas traducen casos de meilodisplasia y en otros, mielofibrosis.
- 1932, ya estaba disponible una suspensión coloidal de dióxido de Torio, llamado Thorotrast, empleado como agente de contraste radiológico. Muchos pacientes a quienes se aplicó este agente vía intravenosa, desarrollaron angiosarcomas del hígado, y unos pocos desarrollaron leucemia.
- 1934, muerte de María Curie de leucemia mieloide crónica.
- 1934, Cowell y Russ, informan sobre 200 casos de leucemias en médicos radiólogos.
- 1944, fecha de inflexión: HC March, PS Henshaw y JS Hawkins, informan un aumento estadísticamente significativo de leucemia en médicos y radiólogos, con riesgos entre ocho a

diez veces, comparado con controles no médicos. A partir de este estudio, aumentó el número de informes que mostraban un riesgo incrementado de leucemia en personal médico por exposición excesiva a radiación ionizante.

Evidencia experimental. De los ejemplos que propuso Hill, parece que lo que tenía en mente era el resultado de programas de intervención o prevención para eliminar exposiciones lesivas, y no propiamente los resultados de experimentos de laboratorio o en animales, mucho menos en humanos. En caso de contarse con evidencia experimental, sin embargo, ya no se trataría de un criterio sumatorio a la evidencia de causalidad sino de una prueba de la hipótesis casual, con la limitación que siempre existirán explicaciones alternativas para el desenlace de todo experimento (20).

A medida que el Proyecto Manhattan avanzaba, aumentaron los recursos económicos para la investigación de los efectos sobre la salud, paralelamente con la preocupación por la seguridad de los trabajadores. La seguridad sanitaria en Los Álamos (California), emplazamiento del Proyecto Manhattan, elaboró medidas de monitoreo de los niveles de radiación (placas de película, medidores de ionización, contadores) y estipuló límites de exposición. No hubo muertes inmediatas como consecuencia de radiación durante la guerra, a pesar de incidentes significativos a causa de inexperiencia y descuido (29).

Se llevaron a cabo experimentos indecorosos en 50 personas, a veces sin su conocimiento o consentimiento. Es el caso de Ebb Cade, un trabajador negro ingresado al hospital por múltiples fracturas óseas tras un accidente automovilístico, a quien se le inyectó plutonio sin su consentimiento. Seguidamente le extrajeron quince dientes y le tomaron muestras óseas para documentar la distribución corporal del plutonio (29).

Entre las limitaciones del “experimento natural” informado por el Comité, se cuentan las presunciones de homogeneidad genética de los sujetos expuestos y linealidad de los efectos de las radiaciones en la leucemia aguda, además del hecho de sólo considerar la edad como variable confusora. Por otra parte, el número de muertes por leucemia, patrón de oro de sensibilidad y especificidad del sistema de vigilancia del Estudio de Duración de la Vida, fue 61 muertes por leucemia en el Grupo I y 25 muertes en el Grupo II, lo que habla de posible subregistro de casos y sobrediagnóstico por la sumatoria de criterios empleados.

Discusión

La lección del documento seminal de Hill (15) es que no existe una prueba estadística que establezca causalidad. Una asociación estadísticamente significativa entre variables no prueba causalidad, dado que ninguna prueba estadística de error de muestreo aleatorio informa acerca de los impactos posibles de errores de medición, confusores y sesgos (30). Por otra parte, en la etiología de las enfermedades, la causalidad raramente, si alguna vez, está caracterizada por una correspondencia simple uno a uno entre un factor particular, que sea tanto necesario como suficiente, y la ocurrencia de una enfermedad. La complejidad de los fenómenos biológicos y las limitaciones de comprensión

de muchos de los procesos subyacentes limitan la conceptualización determinista de la causa de enfermedades (31). El período que en epidemiología se conoce como “la era de la epidemiología de la enfermedad crónica” reconoce la necesidad de aproximaciones “multicausales” y multinivel. Las causas deben determinarse en términos del efecto promedio no únicamente a través de diferentes vías causales, sino también a través de varios contextos causales (32).

El mensaje es que la inferencia causal no debe igualarse a la inferencia estadística y, en particular, que la experiencia estadística es insuficiente para el análisis causal de los datos. Marvin Susser argumenta que la sobrevaloración de los criterios estadísticos tiende a generar excesivos juicios falsos negativos respecto a causalidad, como resultado de la sobrevaloración de ciertos métodos estadísticos, especialmente la prueba de significación. Todos los métodos estadísticos tienen limitaciones para enfrentarse con la determinación precisa de fuentes de error, porque las fuentes más grandes de error no son cuantificables. Es por esto que para Susser, el juicio o evaluación causal debe tomar precedencia sobre la inferencia estadística (33).

Inferencia estadística y juicio causal no son lo mismo. En la inferencia estadística, los datos de una muestra de observaciones son usados para hacer inferencias acerca de la población a partir de la cual se asume que deriva la muestra. Un modelo estadístico, expresado en una hipótesis nula, es “probado” contra los datos. Con base en los datos, el modelo estadístico es rechazado como una explicación inadecuada de tales datos. El rechazo es un argumento fuerte y usualmente está basado en un criterio exigente de nivel de significación estadística. Pero, excluir una explicación nula basada en el azar no establece causalidad, puesto que pueden existir otras posibles razones no causales para que exista una asociación estadística. La asociación puede reflejar algunas peculiaridades del grupo de estudio, problemas con la medición de la enfermedad o las exposiciones, o los efectos de algún otro factor que pueda afectar tanto a la enfermedad como a la causa putativa. En el juicio, evaluación, estimación o valoración causal, se examinan la estructura y los resultados de muchas investigaciones en un intento para evaluar y, en lo posible, eliminar todos los supuestos errores de estimación de las asociaciones estadísticas observadas. Así pues, el juicio causal es un proceso de razonamiento, condicionado por lo que se cree y por los conceptos prevalentes de enfermedad. Este es el sentido con el que deberían emplearse los criterios de Hill, quien más que establecer “criterios”, habló de «puntos de vista» para un juicio de causalidad (30,34).

La estimación de la posibilidad que una asociación estadística sea casual con base en los nueve criterios de Hill, implica estimar primero, con base en la evidencia disponible, el cumplimiento de cada criterio, y segundo, ponderar cada uno de los criterios en términos del peso de la evidencia que aporta a la probabilidad global de la asociación casual, ponderación que está sujeta a interpretación o “juicio de experto”. Así pues, se requieren dos niveles de métrica para estimar la contribución de los criterios al juicio causal. Una métrica para determinar en qué grado se satisface cada criterio individual, y otra métrica para inferir el grado de soporte que las primeras métricas dan a la evidencia. Puesto que no existe una forma estandarizada para cuantificar el grado al cual cada criterio es cumplido y cómo agregar los resultados en un juicio de causalidad, se intentan arbitrariamente sistemas de puntaje cuantitativos para aproximarse a la etiología de las enfermedades (35-

37). En este sentido todas las asociaciones que cumplan uno o más de los criterios de Hill serían enjuiciadas como causales, aunque en diferente grado. Se trata pues de una decisión de juicio gradual, o mejor, decisiones tentativas y sujetas a crítica, no concluyentes y sin la pretensión de justificar causas necesarias ni suficientes (38).

Los “criterios” de Hill no son reglas lógicas sino metodológicas, que ayudan en el proceso de decisión sobre la inferencia causal en epidemiología. Se apartan de la discusión de si las inferencias a partir de ellos se ajustan a la lógica inductiva o a la deductiva, y deben entenderse pragmáticamente como “inferencias de la mejor explicación” en el contexto de la abducción. La única conclusión permitida dentro del marco de la “inferencia de la mejor explicación”, es que se tienen buenas razones para considerar seriamente la hipótesis que la asociación estadística que se estudia, es una relación causal (39).

Octavio Martínez Betancur

Profesor Asociado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia
Correspondencia: omartinezb@unal.edu.co

Referencias

1. **Cardis E.** Epidemiology of accidental radiation exposures. *Environ Health Perspect.* 1996; 104 (Suppl 3): 643-649.
2. **Smith J, Smith T.** Radiation injury and effects of early fallout. *Br Med J.* 1981; 283: 844- 846.
3. **Sekine I.** The researches at Nagasaki University on atomic bomb survivors. *Intern Congress Ser.* 2003; 1258: 39-49.
4. **Hachiya M.** Diario de Hiroshima de un médico japonés (6 de agosto – 30 de septiembre de 1945). Madrid: Turner Publicaciones S.L.; 2005.
5. **Hersey J.** Hiroshima. Barcelona: Random House Mondadori; 2009.
6. **Brown H.** Hiroshima: how much have we learned? *Lancet.* 2005; 366: 442- 444.
7. **Freilich M.** The natural experiment, ecology and culture. *Sowthwest J Anthropol.* 1963; 19: 21- 39.
8. **Bizzozero OJ, Johnson KG, Ciocco A.** Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. I. Distribution, incidence and appearance time. *N Engl J Med.* 1966; 274: 1095-1101.
9. **Koyré A.** Pensar la ciencia. Barcelona: Paidós; 1994.
10. **Lakatos I.** Historia de la ciencia y sus reconstrucciones racionales. 3a Ed. Madrid: Tecnos; 2001.
11. **Kragh H.** Introducción a la historia de la ciencia. Barcelona: Crítica; 1989.
12. **Smith GD.** Classics in epidemiology: should they get it right? *Int J Epidemiol.* 2004; 33: 441-442.
13. **Borak J.** Five classic articles in public health. *Yale J Biol Med.* 2010; 83: 43- 45.
14. **Bhopal R.** Paradigms in epidemiology textbooks: in the footsteps of Thomas Kuhn. *Am J Public Health.* 1999; 89: 1162-1165.

15. **Hill AB.** The environment and disease: association or causation. *Proc Royal Soc Med.* 1965; 58: 295- 300.
16. **Doll R.** Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science. *Br Med J.* 1992; 305: 1521-1526.
17. **Morabia A.** On the origin of Hill's causal criteria. *Epidemiology.* 1991; 2: 367- 369.
18. **Rothman KJ, Greenland S.** Cohort studies. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology.* 3th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 100-110.
19. **Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijir CJLM, Shah KV.** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244 - 265.
20. **Rothman KJ, Greenland S, Stat C.** Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health.* 2005; 95: S144- S150.
21. **Cologne JB, Preson DL.** Longevity of atomic-bomb survivors. *Lancet.* 2000; 356: 303- 307.
22. **Rothman KJ, Greenland S, Poole C, Lash TL.** Causation and causal inference. En: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology.* 3th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. P. 5- 31.
23. **Jenicek M.** Foundations of evidence-based medicine. New York: Parthenon Publishing; 2003.
24. **Boice Jr JD.** Radiation-induced leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. *Leukemia.* 7th Ed. Philadelphia: Saunders; 2002. P. 152-169.
25. **Thygesen LC, Andersen GS, Andersen H.** A philosophical analysis of the Hill criteria. *J Epidemiol Community Health.* 2005; 59: 512- 516.
26. **Weed DL, Gorelic LS.** The practice of causal inference in cancer epidemiology. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prevention.* 1996; 5: 303- 311.
27. **Finch SC.** Radiation-induced leukemia: lessons from history *Best Pract & Research Clin Haematol.* 2007; 20: 109- 118.
28. **Tavris DR.** Philosophy in epidemiology and public health. New York: Nova Science Publishers; 1997.
29. **Preston D.** Antes de Hiroshima. De Marie Curie a la bomba atómica. Barcelona: Tusquets; 2008.
30. **Phillips CV, Goodman KJ.** The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill. *Epi Perspect Innov.* 2004; 1: 3.
31. **Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D.** Causality in cancer epidemiology. *Eur J Epidemiol.* 2005; 20: 565- 574.
32. **Susser M.** Judgment and causal inference: criteria in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1977; 105: 1-15.
33. **De Vreese L.** Epidemiology and causation. *Med Health Care and Philos.* 2009; 12: 345-353.
34. **Schoenbach VJ.** Causal inference. Consultado 12/03/2010. Disponible en: [Http://www.epidemiol.net/envolving/CausalInference.pdf](http://www.epidemiol.net/envolving/CausalInference.pdf).
35. **Swaen G, van Amelsvoort L.** A weight of evidence approach to causal inference. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 270- 277.
36. **Ward AC.** Causal criteria and the problem of complex causation. *Med Health Care and Philos.* 2009; 12: 333- 343.
37. **Lozano-Calderón S, Anthony S, Ring D.** The quality and strength of evidence for etiology: example of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg.* 2008; 33A: 525-538.
38. **Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, del Rey-Calero J.** Popper y el problema de la inducción en epidemiología. *Rev Española de Salud Publ.* 2000; 74: 327- 340.
39. **Ward AC.** The role of causal criteria in causal inferences: Bradford Hill's aspects of association. *Epidemiol Persp & Innov* 2009; 6:2. Consultado: 12/03/2010. Disponible en: <http://www.epo-perspectives.com/content/6/1/2>.

