Asocierea statistică şi relaţia cauză-efect

În urma studiilor analitice căutăm să găsim asocieri statistice între variabile, iar în studiile etiologice ne interesează dacă aceste asocieri sunt şi cauzale, pentru că dacă găsim cauza şi o înlăturăm, putem preveni efectul (boala). Trebuie însă să fim conştienţi că asocierea statistică nu înseamnă cauzalitate, ci aceasta din urmă rămâne a fi dovedită.
Practic, într-un studiu, demonstrarea eventualei asocieri statistice este cel mai uşor lucru – nu trebuie decât să vedem despre ce tipuri de variabile este vorba, care sunt testele statistice pe care le folosim în funcţie de respectivele variabile, şi să avem un *software* statistic. Lucrul cel mai dificil într-o cercetare clinica este să eliminăm eventualii factori de confuzie (*confounding*) şi erorile sistematice (*bias*), la care trebuie să ne gândim încă de la începutul studiului, când hotărâm designul său şi variabilele pe care le măsurăm, şi până la sfârşit, când facem analiza statistică (eventual multivariată); este o chestiune de judecată, şi dacă cumva nu ne gândim de la început la un eventual factor de confuzie şi nu îl măsurăm, studiul nostru nu are nici o valoare!
Pentru a argumenta o eventuală relaţie de cauzalitate, trebuie să trecem prin două mari etape:

I.Este asocierea dintre expunere şi boală validă?

Pentru a demontra acest fapt, trebuie să demonstrăm că ea nu este rezultatul întâmplării, factorilor de confuzie sau erorilor sistematice.

Tabelul 1. Asocierea dintre expunere şi boală este validă?

Ameninţare la adresa validităţii	Antidot
Întîmplarea (p, CI) Extrapolarea de la eşantion la populaţie	Semnificaţia statistică
Erorile sistematice (*bias*) Selecţia indivizilor Obţinerea sau raportarea informaţiei	Designul studiului, statistica
Confuzia	Designul studiului, statistica

Practic, p ne arată care este probabilitatea ca rezultatul pe care l-am obţinut în studiul nostru să fie rezultatul întâmplării, iar în realitate (la nivelul populaţiei) să nu fie nici o legătură între expunere şi boală (dacă p=0,01, înseamnă că există o probabilitate de 1% ca în realitate să nu existe asocierea pe care am găsit-o noi în studiul nostru, iar aceasta să fi apărut din întâmplare; se consideră că ne putem permite un risc de 5% să ne înşelăm, şi din acest motiv valoarea de prag a semnificaţiei statistice a fost stabilită la p=0,05).
Erorile sistematice sunt erorile care care determină modificarea adevărului într-o anumită direcţie, determinând apariţia unei asocieri care în realitate nu există.
Pentru exemplificare, iată tabelul de mai jos (Tabelul 2), în care sunt prezentate rezultatele unui studiu ce a comparat efectul a două tratamente pentru fractura de col femural, tratamentul chirurgical şi cel conservator.
Se observă că mortalitatea în grupul tratat conservator este mult mai mare (47,7%) decât în grupul tratat chirurgical (26,5%), aproape dublă, iar această diferenţă este semnificativă statistic (p<0,01), ceea ce înseamnă că diferenţa între supravieţuirea pacienţilor toperaţi şi a celor neoperaţi este reală, şi nu a apărut din întâmplare în studiul nostrum pe 204 pacienţi. Întrebarea este dacă această supravieţuire mai bună a celor operaţi a şi fost **din cauza operaţiei**, pentru că asta ar însemna să operăm toţi pacienţii, pentru a salva cât mai mulţi**.** Dacă ne gândim că de obicei pacienţii mai gravi, mai în vârstă, cu boli associate

mai multe şi mai săraci sunt mai degrabă lăsaţi neoperaţi, ne putem pune întrebarea dacă într-adevăr operaţia în sine a dus la supravieţuirea mai bună, sau indiferent de tratamentul fracturii, cei din grupul chirurgical au supravieţuit mai mulţi pentru că aveau de la început un prognostic mai bun din cauza factorilor descrişi mai sus. Aceasta se numeşte eroare sistematică de selecţie (*selection bias*), adică în grupul chirurgical au fost selectaţi sistematic pacienţii cu pronostic mai bun (mai tineri, mai sănătoşi, mai bogaţi). În acelaşi timp, toţi aceşti factori care determină prognosticul pacienţilor – varstă, comorbidităţi, statut socio-economic – sunt **factori de confuzie**, fiind adevăratul factor de risc, dar care în acelaşi timp sunt asociaţi statistic cu tratamentul conservator, determinând apariţia unei asocieri statistice şi între tratamentul conservator şi supravieţuirea mai scăzută, care însă nu este şi o asociere cauzală.
Cum putem să ne dăm seama, până la urmă, dacă tratamentul chirurgical al fracturii de şold creşte sau nu supravieţuirea? Conform Tabelului 1, avem două posibilităţi: prin metode statistice sau alegând un design potrivit al studiului.

Tabelul 2. Studiu ce compară tratamentul chirurgical cu cel conservator în fractura de col femural (efectul studiat: mortalitatea totală).

Nr	**Tratament chiurgical**	**Tratament conservator**	**Total**
Total	139	65	204
Supravietuitori	103	34	137
Decedati	36	31	67
Mortalitate (%)	26,5	47,7	32,9

p<0,01

Metoda statistică pe care o putem folosi este **analiza multivariată** (sau **analiza multivariabilă**), în care introducem într-o ecuaţie toate variabilele independente (vârsta, sexul, prezenţa comorbidităţilor, statutul socio-economic etc., la care adăugăm, bineînţeles, variabila care ne intereseayă pe noi, tratamentul chirurgical/conservator) care ne gândim că ar putea determina variabila dependentă, care este în cazul acesta supravieţuirea. Cum variabila dependentă este una nominală, dihotomică, analiza pe care o vom face se numeşte **regresie logistică**.
Practic, computerul calculează în această analiză care este efectul fiecăreia dintre variabilele independente, independent de celelalte, asupra variabilei dependente (supravieţuirea). Practic, se face analiza efectului tratamentului, ca şi cum cele două grupuri (operat şi tratat chirurgical) ar fi egale din punctul de vedere al celorlalţi factori de risc. În articole putem găsi aceste lucru exprimat ca „efectul tratamentului asupra supravieţuirii, **ajustat** în funcţie de ceilalţi factori de risc = vârstă, sex, comorbidităţi etc.”.
Dacă, după ajustare prin analiza multivariabilă, reiese că tratamentul chirurgical/conservator este factor de risc pentru deces, vom spune că tratamentul este un factor de risc **independent**.
Ca să putem face analiza multivariabilă (în acest caz regresia logistică), aşadar pentru a introduce în ecuaţie toţi factorii de risc ce ar putea fi factori de confuzie, trebuie să ne gândim la ei încă dinainte de începerea studiului, pentru ca să-i măsurăm. Altfel, dacă cineva care priveşte rezultatele din Tabelul 2 mă întreabă: Da, dar nu cumva pacienţii neoperaţi sunt mai vârstnici, şi mai bolnavi?, eu nu o să ştiu ce să-i răspund!
O altă problemă este că probabil mai există factori de risc pe care încă nu-i cunoaştem, şi atunci nu avem cum să-i măsurăm, şi nici să ajustăm pentru ei!

O altă soluţie este, după cum spuneam mai sus, designul studiului, iar în acest caz studiul cel mai valid, care ne ajută să scăpăm de erorile sistematice de selecţie este studiul clinic randomizat. Asta înseamnă că, un pacient cu fractură de col femural odată ajuns la camera de gardă, are aceeaşi şansă de a fi operat sau tratat conservator, indiferent de vârstă, sex, statut socio-economic şi comorbidităţi, iar grupul în care va fi încadrat (operaţie sau nu) va fi stabilit de hazard (dat cu banul, bileţel închis în plic, număr generat aleatoriu de computer). Prin această operaţiune, numită *randomizare* (*random*=la întâmplare), se vor genera grupuri identice în privinţa tuturor celorlalţi factori de risc (atât cunoscuţi, cât şi necunoscuţi), cu excepţia tratamentului, şi atunci, daca studiul evidenţieză vreo diferenţă între cei operaţi şi cei neoperaţi, vom şti că ea se datorează exclusiv tratamentului.
Studiile randomizate sunt studii în care voluntari umani sunt aleatoriu alocaţi pentru a primi fie agentul studiat, fie un placebo inactiv, de obicei în condiţii dublu-orb (nici participanţii, nici investigatorii nu ştiu care este substanţa pe care fiecare individ o primeşte), şi starea lor de sănătate este ulterior monitorizată pentru o perioadă de timp. Acest tip de studi poate furniza dovezi puternice pentru un efect de cauzalitate, mai ales în cazul în care concluziile sale sunt replicate de alte studii. Asemenea studii, însă, sunt de multe ori imposibile din motive etice, sau financiare. Atunci când acestea pot fi efectuate, utilizarea de doze mici şi durate scurte de expunere poate limita validitatea concluziilor lor.

Tabelul .3. Nivelul dovezii (piramida studiilor)

I. Studii clinice randomizate
II. Studii de cohortă
III. Studii caz-martor
IV. Studii transversale
V. Studii de caz & serii de cazuri
VI. Studii de laborator şi părerea expertului

Rezultatele experimentelor pe animale nu pot fi direct aplicabile situaţiei umane din cauza diferenţelor genetice, anatomice, fiziologice şi între specii şi/sau din cauza utilizării unor doze nerealist de mari. Experimentele in vitro sunt utile pentru definirea şi izolarea biologică a mecanismelor, dar nu sunt direct aplicabile la om. Studiile epidemiologice observaţionale sunt studii în populaţiile umane în care cercetătorii colectează date privind expunerile oamenilor la diverşi agenţi şi se referă aceste date la apariţia de boli sau alte efecte asupra sănătăţii printre participantii la studiu (se caută asociaţii statistice între expuneri şi efecte). Constatările din studiile de acest tip sunt direct aplicabile pentru oameni, dar asociaţiile detectate în astfel de studiile nu sunt neapărat de cauzalitate (cu cât un tip de studiu se află mai sus în ierarhia dovezii (Tabelul .3), cu atât concluziile sunt mai valide în ceea ce priveşte cauzalitateaş pe măsură ce coborâm, creşte riscul de factori de confuzie şi erori sistematice.

II.Criteriile de cauzalitate

Din moment ce nici un studiu, indiferent de tipul său, nu ne poate garanta că rezultatele sunt perfect valabile, cum putem fi mai siguri că o asociere statistic este şi una de cauzalitate? Oamenii de ştiinţă au luptat mult timp cu această întrebare şi au stability criterii care s-au dovedit utile în această problemă. Unul dintre cele mai cunoscute este un set de criterii propuse de epidemiologul britanic Austin Bradford Hill 1965. În deceniile următoare, cinci dintre aceste criterii, s-au dovedit deosebit de utile[1] (Tabelul .4).
Temporalitatea. Pentru a avea o relaţie de cauzalitate, cauza trebuie să preceadă efectul. Considerente de temporalitate sunt de remarcat în special pentru bolile care necesită o lungă

[1] Ele sunt considerate nici necesare, nici suficiente. Din aceste motiv, in diferite cărţi de epidemiologie găsim mai multe sau mai puţine, dar cele cinci apar constant.

perioadă de timp pentru a se dezvolta, cum ar fi cancerul. Astfel, o modificare a incidenţei cancerului în anul 2000 nu ar fi putut fi cauzată de o schimbare în expunerea la o substanţă chimică în cursul aceluiaşi an. În plus, în studiile transversale şi caz-martor nu putem fi siguri pe relaţia temporală dintre expunere şi effect.

Tabelul .4. Criteriile cele mai utile pentru a se decide că asocierea este cauzală

Criteriu	**Explicaţie**
Temporalitate	Cauza precede efectul
Putere	Risc relativ mare
Doză-răspuns	Expuneri mai mari asociate cu risc mai mare
Consistenţă	Observate în mod repetat de către investigatori diferiţi, în locuri diferite, circumstanţe şi momente diferite
Plauzibilitate biologică	Interpretarea cauzală este similară cunoştinţelor ce privesc mecanismele biologice ale efectului

Puterea asocierii. Oamenii de ştiinţă pot fi mai încrezători în cauzalitatea unei asociaţii puternice (cele cu un risc relativ mare) decât a uneia slabe. Când o asociaţie este puternică, aceasta este mult mai probabil să fie de cauzalitate (vezi relaţia dintre fumat şi cancerul pulmonar, care are un risc relativ de cel puţin 10) decât din cauza unui factor de confuzie (vezi relaţia dintre cafea şi cancerul pulmonar). Atunci când avem un risc relativ mic este mai dificil să se stabilească relaţii, deoarece asocierea ar putea fi uşor datorată unor subtili factori de confuzie, care sunt greu de identificat. Epidemiologii sunt reticenţi în a eticheta un risc relativ mai mic decât 2 ca reprezentând o relaţie de cauzalitate, doar dacă nu există dovezi adiţionale în sprijinul acestui fapt. Astfel de relaţii slabe între expunere şi efect ar putea fi uşor de produs de către factori de confuzie greu detectabili. Totuşi, creşteri mici ale riscului relativ pot fi de o mare importanţă pentru sănătatea publică, în special în cazul în care acestea se referă la boli foarte frecvente, cum sunt bolile de inima. Aproximativ 700.000 de oameni mor de boli de inima în Statele Unite în fiecare an. Dacă un studiu epidemiologic a indicat faptul că un factor a fost asociat cu o creştere de 50% a ratei de deces prin boli de inima (care este un risc relativ de 1,5), înseamnă o suplimentare de 350 de mii de decese pe an – o schimbare foarte semnificativă prin prisma sănătăţii publice. Ar fi important - dar, de asemenea, foarte provocator – să determinăm dacă această asociere este de cauzalitate. Pentru a investiga cauzalitatea, oamenii de ştiinţă ar trebui să reproducă constatarea originală, studiind asocierea în alte populaţii şi folosind şi alte tipuri de studii, şi să investigheze plauzibilitatea biologică şi dacă există sau nu o relaţie doză-răspuns, aşa cum este descris mai jos.

Gradientul doză-răspuns înseamnă că probabilitatea sau intensitatea unui efect biologic este mai mare la oamenii sau animalele cu expuneri mai mari la un agent decât la cele cu expuneri mai mici. De exemplu, cei care fumează un pachet de ţigări pe zi au un risc mai mare de cancer pulmonary decât cei care nu fumează, dar cei care fumează două pachete de ţigări pe zi au un risc mai mare decât cei care fumează un pachet pe zi, în concluzie cu cât fumezi mai mult, cu atât creşte şi riscul. Prezenţa unei relaţii doză-răspuns tinde să sprijine cauzalitatea.

Consistenţa. O asociaţie este mult mai probabil să fie de cauzalitate în cazul în care este demonstrată de către cercetători diferiţi, în locuri diferite, circumstanţe şi momente diferite. Este prematur şi inadecvat să se considere rezultatele unui studiu unic ca de cauzalitate, deoarece nu există încă nici o bază pe care să se judece consistenţa. Dacă asociaţiile produse de factori de confuzie sunt de aşteptat să varieze între studii, forţa asocierii efectului cu un factor de risc adevărat trebuie să fie constant în toate studiile.

Plauzibilitatea biologică. O asociaţie este mult mai probabil să fie de cauzalitate în cazul în care are sens în ceea ce priveşte înţelegerea ştiinţifică a biologiei relaţiei factor de risc – boală în curs de investigare.

În concluzie, rezultatele noi ale oricărei cercetări trebuie să fie interpretate în contextul cercetărilor conexe anterioare. Mai trebuie evaluată, de asemenea, calitatea (validitatea) noului studiu. Cele care includ analiză statistică corespunzătoare şi care au fost publicate în reviste cu recenzori externi (*peer reviewed*) au o greutate mai mare decât cele lipsite de analiză statistică şi/sau care au fost anunţate în alte moduri (reviste nemedicale, congrese etc). Nu există „prezumţia de cauzalitate", acest lucru nu este ceva care să poată fi acordat facil, deoarece declararea prematură sau nejustificată a „cauzalităţii" poate induce oamenii în eroare, făcându-i să creadă că ceva la care sunt expuşi le pune în pericol sănătatea, atunci când acest lucru poate să nu fie adevărat, sau că un produs inutil sau chiar periculos poate produce efecte de benefice asupra sănătăţii.
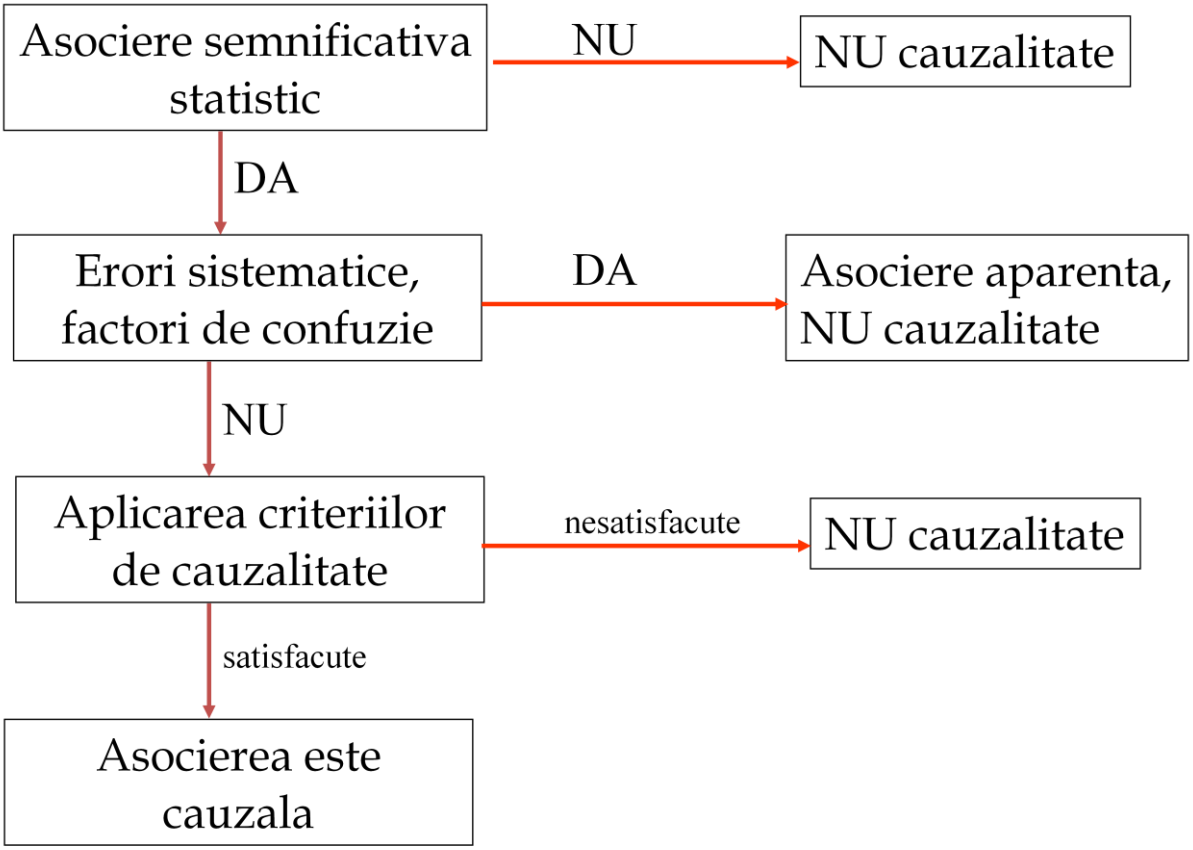
Figura 1. Algoritmul judecăţii de la asociere la cauzalitate.