

Prova de causalitat. Deducció des de l'observació epidemiològica

Richard Doll

Traducció de Joan M. V. Pons i Gaietà Permanyer Miralda de l'article: Doll R. Proof of causality. Deduction from epidemiological observation. Perspectives in Biology and Medicine. 2002;45(4):499-515¹.

És un gran plaer tenir l'honor de donar aquesta conferència commemorativa de Sir Ronald Fisher, ja que em dona l'oportunitat de reconèixer la influència formativa que va tenir en la meua carrera el seu llibre *Statistical Methods for Research Workers* (1934).

Quan jo era un nen havia desenvolupat una gran estima per les matemàtiques i quan, l'octubre de 1931, vaig començar a estudiar medicina, buscava maneres de com podria aplicar els mètodes numèrics en el meu treball. No va sortir res productiu fins que, uns anys més tard, vaig descobrir el llibre de Fisher i em vaig adonar de com de rellevant podia ser per a la recerca mèdica. És en aquella època que algú del personal docent ens va fer parar esment en un article sobre la utilització de l'hormona pituïtària gonadotròpica en el tractament dels testicles no descendits en adolescents, la qual cosa, deien els autors, tenia un petit percentatge de fracàs inferior al que s'havia aconseguit refiant-se del descens espontani. Hi havia, és clar, moltes dificultats per fer aquesta comparació; n'hi ha prou amb dir que encara que les sèries fossin comparables apropiadament, no s'havia considerat la possibilitat que les diferències observades poguessin haver estat degudes a l'atzar. El llibre de Fisher em va portar a la prova de khi quadrat de Pearson, que va mostrar que amb els números observats, diferències tan o més grans s'hauria esperat que apareguessin per atzar fins a sis vegades de cada deu —una troballa que vaig publicar a la *St. Thomas's Hospital Gazette* i que està recollida com la meua primera publicació científica (1936).

Havien de passar uns altres 20 anys fins que vaig conèixer personalment Sir Ronald, quan els dos vàrem participar en un debat organitzat pels estudiants de medicina de la Universitat de Cambridge sobre la validesa del treball de Bradford Hill i la meua afirmació que el nostre estudi de casos i controls dels pacients amb i sense càncer de pulmó justificava l'argument que fumar cigarretes era una causa, una causa important, de la malaltia.

Significat de causalitat

Que la nostra declaració estigui justificada depèn de què entenem per “causa” i de la distinció entre *una* causa i *la* causa. La referència a *la* causa és apropiada quan considerem el mecanisme mitjançant el qual es produeix la malaltia, quan un canvi biològic específic compleix amb el requeriment filosòfic que és causa necessària i suficient. El terme s'utilitza adequadament també en referència als agents microbians que no són suficients però que satisfan els postulats de Koch. Aquests postulats, un dels quals exigeix que l'agent s'hauria de trobar en tots els casos de malaltia, foren de gran utilitat en el moment en què es feien nous descobriments de bacteris i de l'origen de la malaltia infecciosa, però es van ensenyar posteriorment com requisits essencials per concloure sobre la causalitat, tot i que sovint eren força inadequats. Recordo, per exemple, quan em van dir, essent estudiant de medicina, que el tabac no podia causar la malaltia de Buerger² perquè el meu professor havia vist un cas en un no fumador; la mateixa objecció es plantejava ocasionalment uns 15 anys més tard a la idea que fumar podria causar càncer de pulmó. Els crítics havien confós, en aquests dos exemples, *la* causa amb *una* causa i no havien apreciat allò que no és obvi: que moltes malalties tenen diverses causes en el sentit que avui en dia donem a la paraula, és a dir, agents que estan associats amb una malaltia de tal manera que l'increment en l'exposició a aquest agent se segueix d'un increment del risc de la malaltia i una disminució de l'exposició redueix el risc. Que, en aquest sentit pràctic, l'amiant és una causa de càncer de pulmó és incontrovertible; però mai podem dir que l'amiant és el responsable d'haver produït la malaltia en un pacient particular, per tal com hi ha molts altres agents etiològics significatius als quals l'individu pot haver estat exposat. I sols podem parlar de la mesura en què el risc de malaltia s'ha incrementat en la mesura de l'exposició.

És posar en dubte si l'epidemiologia sola pot, en lògica estricta, provar mai la causalitat, fins i tot en aquest sentit modern; el mateix pot dir-se dels experiments de laboratori en animals. El que es pot assolir en algunes ocasions tan sols amb evidència epidemiològica és provar més enllà de qualsevol dubte raonable. Això, en un tribunal de justí-

cia, és suficient per a condemnar a un acusat a la màxima pena i en la societat és suficient per justificar actuar per reduir el risc. Això és més fàcil d'assolir si tenim evidència epidemiològica i de laboratori, però es pot aconseguir amb només evidència epidemiològica. Així foren les observacions de Snow en la distribució dels casos de còlera, així ha estat el cas en molts riscos laborals, i així ho va ser per a l'Agència Internacional de Recerca en Càncer (IARC, per les sigles en anglès) quan per primer cop va classificar l'arsènic, l'alcohol i la pols de la fusta com a causes de càncer en humans.

Requisits per a la prova de causalitat

Sovint s'han discutit les condicions necessàries per arribar a aquestes conclusions. Ara només les resumiré i dedicaré la major part del meu temps a tres problemes amb els quals he tingut relació personal i en els quals s'havien de prendre decisions sobre la causalitat. En resum, primerament cal mostrar que l'associació no pot ser raonablement explicada per casualitat (tenint en compte que les possibilitats extremes apareixen de tant en tant, altrament ningú compraria un bitllet en una loteria nacional), per un biaix metodològic (el qual pot tenir moltes fonts) o per factors de confusió (la possibilitat de la qual necessita ser examinada, però no hauria de ser postulada sense alguna idea de quina pot ser). En segon lloc, hem de veure si l'evidència disponible dona un suport positiu al concepte de causalitat; és a dir, com coincideix amb les guies de Hill (1965). No són normes, com Hill va insistir, sinó ajuts al pensament (Taula 1).

TAULA 1. Criteris per a la causalitat d'associacions observades

- Força de l'associació
- Consistència
- Relació dosi-resposta
- Relació temporal
- Plausibilitat biològica
- Especificitat
- Coherència de l'evidència
- Proves experimentals
- Analogia

Només un d'aquests criteris és *sine qua non*: l'esdeveniment ha d'aparèixer en un interval adequat des-

prés de l'exposició. Tots els altres poden, en algunes circumstàncies, ser prescindibles, fins i tot la plausibilitat i la consistència, si la força de l'associació és tan gran com ho ha estat amb alguns riscos laborals i la falta de consistència resulta de la manca d'altra evidència, més que no pas per la presència d'evidència conflictiva.

Fumar cigarretes i càncer de pulmó

El primer cop que vaig haver de bregar amb el problema de la causalitat va ser en el meu debat amb Sir Ronald Bradford Hill i jo, a petició del Medical Research Council (MRC), havíem portat un estudi de casos i controls de pacients amb i sense càncer de pulmó en 20 hospitals londinencs entre 1948 i 1949. Havíem intentat entrevistar pacients admesos a l'hospital amb la sospita de càncer de pulmó, d'estómac o de còlon. Obtinguérem dades de 709 malalts diagnosticats de càncer de pulmó a l'alta i aquesta informació la comparàrem amb la que havíem obtingut de 709 controls ajustats per edat i sexe i dels mateixos hospitals. Els resultats mostraren, per cada sexe, un augment progressiu de la raó entre pacients amb càncer i controls, amb increment paral·lel de la quantitat que es declarava haver fumat més recentment abans de l'inici de la malaltia que els havia portat a l'hospital, arribant en homes que havien fumat 25 o més cigarrets al dia —o el seu equivalent en cigars o pipes— a 27 vegades més que en els no fumadors de tota la vida (Taula 2).

La possibilitat de l'atzar semblava exclosa (amb un valor de $p < 1 \times 10^{-6}$ per a fumadors en comparació als no fumadors de tota la vida i $< 1 \times 10^{-3}$ per a la tendència amb la quantitat que fumaven diàriament els fumadors). Tampoc semblava haver-hi biaixos. Vàrem poder excloure el biaix de selecció en el cas de controls seleccionats pels entrevistadors, en mostrar que els seus hàbits tabàquics eren semblants als d'aquells pacients amb càncer gàstric o colorectal, els quals havien estat diagnosticats per l'hospital on foren admesos; vàrem poder excloure el biaix de l'entrevistador i el biaix de record en mostrar que els hàbits en els pacients en els quals el diagnòstic de càncer de pulmó no s'havia confirmat en l'alta hospitalària eren semblants als de tots els pacients que havíem vist sense càncer de pulmó.

Els factors de confusió no eren, el 1950, un problema epidemiològic considerat específicament, però el concepte

TAULA 2. Distribució de l'hàbit tabàquic. Homes amb càncer de pulmó i controls

Categoria	No fumador de tota la vida	Quantitat més recent fumada per fumadors abans de l'inici de la malaltia (cigarrets per dia)*			
		1-4	5-14	15-24	≥ 25
Carcinoma de pulmó	2	33	250	196	168
Controls	27	55	293	190	84
Risc relatiu	1	8	12	14	27

*1 g de tabac en pipes o cigars s'ha classificat com una cigarreta.

havia estat reconegut. Ens preguntàrem si podia haver-hi una causa comuna que hagués donat lloc tant al desenvolupament del tabaquisme com al desenvolupament de la malaltia i responguérem, una mica de manera resumida, dient que nosaltres mateixos no en podíem imaginar cap, una resposta que dos anys després vàrem ampliar quan examinàrem els resultats en relació amb els possibles efectes de la residència urbana i l'estat socioeconòmic en grans sèries.

Nosaltres assenyalàrem l'existència d'una relació dosi-resposta en els homes (tot i que no li donarem aquest nom); de la mateix manera, però més feble, trobàrem aquesta relació en dones. Els pacients amb càncer de pulmó s'iniciaven en el tabaquisme més aviat i era menys probable que ho deixessin que els seus controls; el tabaquisme s'havia iniciat molts anys abans que es presentés la malaltia; i la relació semblava ser específica per al càncer de pulmó, no essent present d'una manera significativa, en les nostres dades, en altres malalties respiratòries o en altres càncers (dels quals estaven exclosos els càncers de vies respiratòries altes i del tracte digestiu). Una troballa possiblement anòmala era la manca d'una relació positiva amb la inhalació; però com que no se sabia res de la grandària de les partícules que transportaven el carcinogen, ens havíem assegurat que no es pogués dir res sobre els efectes que qualsevol alteració en la freqüència i profunditat de la respiració tingués en l'extensió i lloc de deposició de les gotetes de fum.

L'únic carcinogen conegut aleshores que s'havia trobat en el fum del tabac era l'arsenic, ja que la detecció que havia fet Roffo del benzopirè obtingut a partir del quitrà del tabac no era aplicable al Regne Unit a causa de la temperatura atípicament alta a la qual l'autor havia cremat el tabac. L'evidència que l'arsenic podia causar càncer de pulmó era més un suggeriment que una conclusió. Això ho esmentàrem en la nostra discussió, però no vàrem fer cap referència a la manca d'evidència que el quitrà del tabac era un carcinogen en els animals de laboratori perquè l'evidència en humans era força convincent.

La nostra conclusió que el tabac era un factor important en la producció del carcinoma de pulmó va ser acceptada per Sir Harold Himsworth, secretari de l'MRC, però per pocs altres. Algunes objeccions eren puerils, com la que va plantejar un professor de física que deia que hi havia proporcions semblants de pacients amb i sense càncer de pulmó que fumaven l'equivalent de 5 a 24 cigarretes al dia (90,5% i 89%), ignorant les diferències entre els extrems. Les objeccions plantejades per la indústria tabaquera no impressionaven més, com ara que la història de l'hàbit de fumar és massa poc fiable per a ser utilitzada amb propòsits científics, que la correlació entre el consum nacional de cigarretes i la mortalitat per càncer de pulmó en diferents països era sols de 0,5, i que la malaltia era òbviamment deguda a la pol·lució atmosfèrica, per a la qual

cosa no oferien cap altra prova que el fet ben conegut que el càncer de pulmó era més freqüent en ciutats que al món rural. Un argument més tardà i més sofisticat fou que l'augment de la mortalitat per càncer de pulmó era molt superior a l'increment en el consum de tabac, però no havien pogut distingir entre els efectes dels cigarrets, pipes i cigars i, encara més important, ignoraven la necessitat d'un període de latència perllongat.

Fischer va exposar crítiques de major pes, primer privadament però posteriorment en el *British Medical Journal* (BMJ), *Nature* i *Centennial Review*, i en un llibre que reproduïa els seus comentaris anteriors i n'afegia alguns més. El que havia estimulat Fisher per entrar en el debat no eren tant les nostres conclusions com un editorial en el BMJ (*Perills de fumar*, 1957) que donava suport a la recomanació de l'MRC al Govern que el tabac, i particularment els cigarrets, havia de ser acceptat com la causa de la major part de l'increment en la incidència del càncer de pulmó i instava a "fer arribar amb tota claredat al públic amb tots els mitjans moderns de publicitat" els perills de fumar cigarrets. Això era anatema per a Fisher, en recordar-li l'ús sense escrúpols d'aquest ús dels mitjans en la llavors guerra recent. En les seves publicacions presentava quatre objeccions. En primer lloc, havia notat que era lògicament possible que l'associació entre fumar i càncer de pulmó podia haver sorgit perquè el càncer de pulmó causava tabaquisme, més que a l'inrevés, si, com suggeria, el desenvolupament de la malaltia era precedit per canvis malignes en la mucosa que donaven lloc a irritació que era alleujada pel tabac. Segona, havia notat que podia haver-hi algun factor comú que era responsable tant dels hàbits tabàquics de l'individu com del seu risc de desenvolupar la malaltia. Postulava que això podia ser genètic i donava suport a la seva hipòtesi al mostrar que els hàbits tabàquics dels parells de bessons monozigòtics eren més semblants que els dels parells dizigòtics i (en petit nombre) ho continuaven semblant, independentment de si havien estat criats junts o separadament. La tercera era que ell pensava que la nostra troballa, que referia que la inhalació del fum pels fumadors era menys comuna en els pacients amb càncer de pulmó (62%) que en els controls sense (67%), pesava molt contra la causalitat llevat que també es conclogués que "la inhalació de fum de cigarrets era una pràctica de considerable valor profilàctic en la prevenció de la malaltia." I, finalment, Fisher argumentava que els canvis seculars en els hàbits tabàquics podrien no estar relacionats amb l'increment del càncer de pulmó, ja que "és notori que el càncer de pulmó ha crescut molt més ràpid en homes que en dones" i perquè "és notori i conspicu en la memòria de la majoria de nosaltres que en els darrers 50 anys l'augment del tabaquisme en dones ha estat molt gran i, entre els homes (encara que sigui positiu), ha estat certament petit".

La primera crítica no era massa persuasiva, en haver començat a fumar la major part de pacients en la seva adolescència, uns 40 anys abans del desenvolupament de la

malaltia i la darrera objecció era invàlida perquè ignorava els efectes generacionals pels quals el risc entre les generacions successives està directament determinat no només per la seva història recent de tabaquisme, sinó també per la predisposició al càncer de pulmó fixada en ells pels seus hàbits tabàquics en un passat llunyà. Quan es té en compte això, i les taxes de mortalitat i l'hàbit de fumar es comparen en les edats apropiades, la tendència en la raó per sexe no discrepa amb la tendència, durant el període rellevant, en el consum de cigarrets per sexe.

Si les nostres troballes pel que fa a la inhalació, el tercer punt referit per Fisher, entraven en conflicte amb les nostres conclusions és discutible, però ell no havia tingut en compte mai les dificultats d'interpretar aquestes troballes sense tenir un coneixement d'on es dipositaven aquestes gotetes de fum i això no podia predir-se sense una observació directa. A més, quan el nostre estudi es va completar i teníem més dades, vàrem trobar que, mentre la inhalació estava associada amb una reducció del risc de càncer en els bronquis grans, s'associava amb un increment del risc de desenvolupar càncer en la perifèria del pulmó, la qual cosa podia tenir sentit biològic.

El segon punt de Fisher era de lluny el més important, ja que els factors de confusió eren certament una possibilitat teòrica. Nosaltres mateixos no ens havíem pogut imaginar un factor comú que correspongués a aquesta situació. Ell, però, ho va fer, tot i que era difícil veure com un factor genètic com ell postulava encaixaria quantitativament i amb la distribució geogràfica i social de la malaltia, força fora del fet que no podria explicar l'increment en la incidència. Tanmateix, això era uns quants anys abans que fos possible descartar una explicació genètica pels canvis que van tenir lloc en el conjunt de la població quan uns grups van deixar de fumar i per les troballes en bessons monozigòtics amb diferents hàbits tabàquics.

És difícil de comprendre perquè Fisher va adoptar aquell punt de vista i s'hi va aferrar amb tanta força, basant els seus arguments solament en dades del nostre article de 1950 i ignorant les nostres dades completes amb les troballes més entenedores sobre la inhalació, els resultats de l'estudi prospectiu en metges britànics i l'acumulació d'evidència arreu del món. Això s'ha discutit amb detall en un article perceptiu de Stolley, que cita les paraules següents de les memòries que Yates i Mather van escriure per a la Royal Society després de la mort de Fisher: "En la seva pròpia obra, Fisher estava en el seu millor moment quan s'enfrontava a un conjunt petit i independent i moltes de les solucions a aquests problemes mostraven gran elegància i originalitat. Mai va estar molt interessat en l'agregació i l'anàlisi de grans quantitats de dades de fonts diverses relacionades amb un problema determinat", quan era precisament l'anàlisi d'aquesta mena de dades la que a nosaltres ens va permetre arribar a la conclusió que fumar cigarretes era una causa important de la malaltia. Segons

Sir Walter Bodmer, un doctorand de Fisher que va visitar-lo poc abans de morir, ell havia arribat a acceptar que fumar era un "cofactor" en l'origen del càncer de pulmó i havia proposat fer una declaració pública revisant la seva posició si hagués sobreviscut.

La síndrome de l'oli tòxic

El segon exemple que vull donar és la determinació de la causa d'una malaltia que va afectar unes 20.000 persones a tot Espanya la primavera i l'estiu de 1981, que va passar a ser coneguda com "la síndrome de l'oli tòxic". La malaltia es caracteritzava per un episodi agut de febre, tos i dispnea, que s'acompanyava sovint de miàlgies, erupcions cutànies, canvis radiogràfics suggeridors d'edema pulmonar no cardíogènic i una marcada eosinofília en més del 90% de pacients a les tres setmanes. La majoria de pacients es recuperava espontàniament en unes poques setmanes, però algunes vegades l'eosinofília persistia durant mesos i entre el 15% i el 20% dels malalts progressaven a una fase crònica amb neuropatia perifèrica, canvis esclerodermatosos i greu hiposecreció salival i lacrimal. Va morir el 2% dels pacients. No es trobaren proves de cap de les causes infeccioses d'eosinofília. No es coneixien casos semblants abans o després de l'epidèmia (amb algunes excepcions que referiré posteriorment) i cap cas es va donar fora d'Espanya.

La idea que la malaltia podia ser deguda al consum d'un tipus particular d'oli la va tenir el Dr. J. M. Tabuenca Oliver com a resultat de les enquestes en nens ingressats a l'Hospital del Niño Jesús. El dia 1 de juny de 1981 va arribar a creure que la malaltia es devia a una intoxicació alimentària i va administrar un qüestionari als progenitors de 62 nens afectats i 62 nens amb altres malalties. Els resultats varen mostrar una diferència sorprenent (100% contra 6%) en les proporcions d'aquells que havien consumit regularment oli que havia estat venut en envasos de plàstic de cinc litres que no portaven cap marca registrada ni segell. Això va donar lloc a un anunci públic el 10 de juny que aquesta mena d'oli era el responsable i a l'oferiment, el 26 de juny, d'intercanvi d'aquests olis per oli d'oliva pur a càrrec del govern. Subsegüentment, però, es va veure que l'oli amb què s'havia associat la malaltia no tenia sempre aquelles característiques i que també s'havia venut en envasos i en mercats o botigues que havien comprat subministraments a venedors ambulants, passant a denominar-se simplement "oli del carrer".

La hipòtesi que la malaltia era deguda a alguna substància tòxica en el que es venia com "oli d'oliva" es va comprendre quan es va descobrir que hi havia oli de colza que s'havia importat com a oli industrial, al qual consegüentment s'havia afegit anilina, evitant així un aranzel alt; part d'aquest oli de colza havia estat tractat en una refinaria de Sevilla per sostroure l'anilina, barrejant-se amb altres olis i s'havia transmès als comerciants ambulants per a vendre'l

com a oli d'oliva. Es van dur a terme 12 estudis més de casos i controls després de l'anunci de Tabuenca i tots donaven suport a la hipòtesi original. Les diferències eren menys marcades, però encara substancials: la diferència agregada era del 94% en els casos de famílies que havien comprat l'oli al carrer contra un 40% en famílies de no afectats, la qual cosa donava una *odds ratio* (raó de possibilitats) d'aproximadament 25:1, amb un límit inferior de l'interval de confiança del 95% de 17:1. Es van descriure altres diferències en alguns dels estudis, com, per exemple, altres aliments o un xampú particular venut per venedors ambulants, però cap era tan gran o coherent com les diferències amb l'oli del carrer.

Foren particularment destacats els casos ocorreguts en quatre famílies de Sevilla, a una distància d'uns 300 km de la regió afectada. Va resultar que els membres de dues de les famílies afectades havien visitat l'àrea epidèmica en el moment de l'epidèmia i consumiren l'oli sospitós. Les altres dues famílies no. Els caps de les dues famílies, però, treballaven en la refineria que havia refinat aquell oli de colza desnaturalitzat per als distribuïdors, els productes dels quals s'havien associat més fortament a l'epidèmia; eren els únics dos d'un total de 24 treballadors als quals s'havia assignat el subministrament de l'oli de la refineria. Això recordava el cas d'una dona de Hampstead Hill que va desenvolupar el còlera durant l'epidèmia de Londres de 1854 després d'haver enviat a buscar aigua potable a la bomba de Broad Street, el centre de la zona epidèmica.

Hi havia, tanmateix, aspectes de l'epidèmia que donaven lloc al dubte, especialment el fracàs en la identificació d'un agent en les mostres de l'oli que havien causat reaccions semblants en animals, i es va suggerir que la malaltia podia ser deguda a un pesticida utilitzat en tomàquets al sud d'Espanya. La qüestió es va polititzar molt i jo vaig entrar en l'assumpte quan se'm va demanar, per part de l'oficina regional europea de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) i el Ministeri de Sanitat espanyol, que donés una opinió independent sobre la causa de la malaltia. Vaig acceptar fer-ho amb la condició de poder viatjar a Madrid i recollir directament informació dels científics que discutien la creença que la causa era l'oli del carrer, així com poder recollir els informes originals proveïts pel Ministeri. Això va pagar la pena, perquè els dos clínics amb els quals em vaig entrevistar, pel que podria dir, eren deixebles sincers del professor que culpava els pesticides en els tomàquets de l'epidèmia i que, desafortunadament, havia mort sense deixar escrita cap prova del que ell creia. Els vaig suplicar que m'enviessin proves que donessin suport a aquesta hipòtesi alternativa, però no ho van fer.

Les proves disponibles no donaven cap motiu per suposar que l'associació entre la malaltia i el consum d'oli del carrer comprat entre abril i juny de 1981 era deguda a qualsevol forma de biaix o de confusió amb algun altre factor que estigués associat amb la compra d'oli del carrer,

però el fracàs en la identificació de la substància tòxica en les mostres d'oli era preocupant.

La distribució geogràfica i temporal de la malaltia donava, en general, suport a la idea, però no estava suficientment definida per ser una prova definitiva. A Espanya, durant molts anys, venedors ambulants havien venut marques barates d'oli d'oliva; per tant, qualsevol oli perillós s'havia d'haver produït d'una manera nova o l'havia d'haver subministrat una nova font. Això era compatible amb la gran quantitat d'informació recollida de les famílies afectades: pràcticament totes havien comprat i consumit nous subministraments poc abans que comencessin els símptomes de la malaltia; però no era compatible amb la història de l'epidèmia en un dels quatre convents en què va aparèixer l'epidèmia. En aquest convent, situat en una vila estretament connectada amb els propietaris de la refinaria sospitosa a Sevilla, l'oli havia estat comprat entorn dels primers deu dies de febrer, mentre que els registres mostraven que el primer enviament de l'oli sospitós per refinar es va rebre l'11 de febrer. A més, al convent no hi va haver cap símptoma suggeridor de la malaltia al març o l'abril, quan l'oli s'utilitzava per amanides i verdures, ja que el brot es va donar el mes de maig, després que també es comencés a utilitzar per cuinar.

El que originalment es va pensar primer que era una forta evidència que implicava l'oli va ser el declivi dels casos després de l'anunci que la malaltia era deguda a un oli adulterat i el canvi subsegüent, a costa del govern, de les mostres sospitoses per oli pur. De fet, el declivi en la incidència havia començat una setmana o un més abans que es fes l'anunci, quan la idea que l'oli del carrer era el responsable sols era coneguda per un petit grup d'investigadors.

La limitació geogràfica de l'epidèmia a una part d'Espanya era sorprenent i les històries que les famílies afectades explicaven sobre venedors ambulants específics implicaven tres proveïdors. Tanmateix, moltes altres fonts van ser sospitoses i cap dels estudis específics que es van desenvolupar varen aconseguir delimitar una xarxa clara de subministrament que es correspongués a les zones afectades. L'inici de procediments judicials, però, va emboirar el tema ja que estar associats amb la venda de qualsevol lot sospitós anava contra els interessos tant de venedors com de proveïdors. Tot el que es podia dir era que, si l'oli era la font, la toxicitat estava associada amb un nombre relativament petit de lots que havien estat importats, processats i àmpliament distribuïts en la primera meitat del 1981, alguns dels quals havien estat importats per una empresa registrada a Sant Sebastià, manipulats per una altra firma i refinats per una tercera a Sevilla i una quarta a Madrid.

Menys de 200 casos es varen registrar en persones que visquessin fora de les 14 províncies afectades, en la major part dels quals es va trobar que havien fet algun àpat en les

regions afectades abans de l'inici de la malaltia o, com s'ha referit anteriorment, havien consumit oli directament de la refinera que havia estat més clarament implicada a Sevilla.

En resum, l'evidència a favor de la causalitat estava en la força de l'associació registrada, la relació temporal —generalment estreta— entre la compra i el consum d'oli i l'aparició de la malaltia, i en el fet que en la major part dels casos esporàdics fora de la regió es va trobar que havien estat exposats a l'oli sospitós per la seva conducta personal. En contra hi havia la manca d'una clara relació entre la quantitat d'oli consumit i el risc de malaltia, el fet de no haver-se demostrat uns límits geogràfics per a la venda de l'oli que correspongués a la regió en què va aparèixer l'epidèmia i la relació temporal entre la compra de l'oli i el desenvolupament dels símptomes típics en un convent.

L'evidència en contra de la causalitat era, penso jo, no concloent, però hi havia massa buits en l'evidència per permetre concloure que l'oli del carrer era definitivament la causa. Vaig suggerir algunes investigacions posteriors que podrien resoldre el problema, en particular un recompte detallat dels pocs casos, fora de la regió, de persones que aparentment no havien estat exposades.

Evidència tardana

Vint mesos més tard s'havien acumulat més proves que varen canviar la situació. En primer lloc, es van fer esforços intensius de revisió de tots els casos que complien criteris diagnòstic estrictes de malaltia i que havien aparegut fora de les 14 províncies afectades. En conjunt es van identificar 268 casos en les llistes subministrades pel Ministeri de Justícia i el Ministeri de Sanitat, així com en el cens oficial. Després de la seva revisió es classificaren segons es mostra en la Taula 3.

Es buscaren les històries clíniques dels 41 casos que varen emmalaltir fora de l'àrea epidèmica i que havien estat exposats sols a oli obtingut a l'exterior de l'àrea; se

n'obtingueren 29. Dinou d'aquests no complien la definició clínica de cas; dels deu restants, cinc eren casos que s'havien donat en la frontera nord de l'àrea i tres constituïen un clúster de casos a Sevilla que havien consumit oli provinent de la refinera sospitosa. En tan sols dos casos confirmats no es va trobar cap associació amb l'oli sospitós.

En segon lloc, Kilbourne i els seus col·legues dels Centers for Disease Control d'Atlanta (EUA) van fer un altre intent de buscar una relació dosi-resposta. S'obtingueren mostres d'oli de dos magatzems en què s'havia guardat l'oli obtingut de les llars de dues ciutats de la província de Madrid durant el programa governamental d'intercanvi d'oli de 1981. Noranta-tres mostres provenien de contenidors típics i de famílies en les quals l'ocurrència o no ocurrència de casos estava fermament establerta. En els olis es va analitzar el contingut d'anilina i tres anilides d'àcids grassos. Cada producte químic va mostrar diferències en les quantitats trobades en els olis associats amb les famílies afectades o no afectades (en cada cas amb un valor de $p < 0,0001$). Els d'anilides d'àcid oleic mostraren un increment progressiu del risc amb l'augment de l'anilida i un augment de 19 vegades quan les mostres contenien més de 600 µg (Taula 4).

Amb aquesta nova evidència (prova) addicional, em sentia justificat per concloure que l'oli adulterat *era* la causa de la síndrome, conclusió amb la qual va estar d'acord el tribunal quan el cas va arribar a judici.

Alcohol i cardiopatia coronària

El meu tercer exemple, sobre la naturalesa de la relació entre el consum d'alcohol i el risc de malaltia isquèmica cardíaca, comparteix la característica que s'havia de prendre una decisió sobre l'evidència epidemiològica sense haver-hi una evidència experimental en humans o animals de laboratori. En aquest cas, però, hi havia evidència

TAULA 3. Casos recollits apareguts fora de l'àrea epidèmica

Categoria	Nombre de casos
Emmalalteix fora de l'àrea i ha estat exposat sols a oli obtingut fora de l'àrea	41
Emmalalteix fora de l'àrea, però ha estat exposat a oli de dins de l'àrea	39
Emmalalteix dins de l'àrea epidèmica i ha estat exposat a oli de dins de l'àrea però es muda abans de fer-se el diagnòstic	158
Inclòs incorrectament en la llista per una errada de codificació	3
Inclassificable	3
Pendent de revisió	24
Totes les categories	268

TAULA 4. Concentracions d'anilida d'àcid oleic en olis i famílies afectades i no afectades

Tipus de llar	Nombre de mostres contenint diferents quantitats d'anilida d'àcid oleic (µg per g)					Nombre de llars
	0	1-99	100-599	600-1200	≥ 1201	
Afectats	11	2	3	6	7	29
No afectats	48	6	7	3	0	64

de laboratori d'un mecanisme plausible.

Era obvi que l'alcohol podia tenir efectes nocius en la conducta si es consumia en grans quantitats en un curt període de temps, però no va ser fins a principis del segle XIX que es va donar a conèixer que podia tenir efectes perjudicials en el cervell i el fetge si es consumia en grans quantitats de manera regular i durant un llarg període. Eren menys fàcils de detectar altres efectes beneficiosos que podria tenir fora de la provisió de calories, de facilitador del contacte social i de donar complaença, tot i que la creença en la seva existència havia estat generalitzada al segle XIX.

La primera prova d'efecte beneficiós per a la salut la va subministrar Pearl (1926). El seu interès va sorgir de l'observació que les aus si es mantenien durant hores i hores, dia rere dia, en una atmosfera que contingué etanol, vivien més temps que els controls no exposats. Conseqüentment, Pearl va calcular corbes actuàries de supervivència de persones amb diferents hàbits de beguda i amb dades obtingudes d'un estudi de salut familiar de dos grups d'individus. Les seves troballes per homes mostraren que beure molt era —no estranyava gens— perjudicial al llarg de la vida, però que beure moderadament s'associava amb una lleugera millor supervivència que l'abstenció en els de més de 65 anys. Beure moderadament es definia com prendre petites quantitats d'alcohol en qualsevol moment, sense donar lloc mai a l'embriaguesa, però incloent el consum "diari d'una o dues pintes³ de cervesa, una ampolla de claret o uns pocs gots de whisky amb soda". En les dones no hi havia la categoria de beure molt, però beure de forma moderada s'associava amb una expectativa més llarga de supervivència durant la vida.

Malaltia vascular i mortalitat total

El treball de Pearl va tenir poc impacte i no va ser fins després de la II Guerra Mundial que van començar a publicar-se més evidències de l'efecte beneficiós de l'alcohol. Aleshores, el 1953, van aparèixer informes d'autòpsies sobre una inusual baixa prevalença de malaltia coronària en pacients que tenien cirrosi hepàtica. Les sèries d'autòpsies estan, però, subjectes a molts biaixos i aquests informes van despertar poc interès. Fins i tot se'ls va prestar poca atenció quan l'any 1979 es referiren estudis de casos i controls de persones amb i sense infart de miocardi i estudis de cohorts d'individus amb hàbits diferents de beguda que mostraven un risc reduït d'infart de miocardi en aquells

que bevien petites o moderades quantitats d'alcohol en comparació amb els no-bevedors.

Avui en dia, tanmateix, és massiva l'evidència de l'efecte beneficiós. Inclou no sols una reducció d'un terç en el risc de malaltia vascular en estudis de cohorts en països diferents, la reducció en la trombosi cerebral i l'infart de miocardi, sinó també, pel fet de ser la malaltia vascular una important causa de mortalitat en les persones de mitjana edat i en la vellesa, una reducció en la mortalitat total. Es pot excloure l'atzar per la consistència de les troballes en tants estudis diferents i pel baix valor de p en la diferència entre la mortalitat en no-bevedors i bevedors moderats (el valor de p en el nostre estudi dels metges britànics de mitjana edat i grans era < 0,001 per a totes les causes combinades). Els biaixos també es poden excloure pels resultats dels estudis de cohorts en els quals la causa de mortalitat s'havia recollit després dels hàbits individuals de beguda.

Els factors de confusió són, però, un altre assumpte. Una possibilitat com el fet que entre els no-bevedors s'inclouessin exbevedors que ho han deixat per raons de salut, es va excloure als estudis de cohorts, en els quals els exbevedors i els no-bevedors de tota la vida s'havien classificat separatament i per dades com les nostres que inclouen informació de la història mèdica passada i mostraven la mateixa reducció proporcional del risc en bevedors independentment de qualsevol història de malaltia vascular. Una altra possibilitat era que els bevedors podrien haver diferit dels no-bevedors d'altres maneres que poguessin afectar el risc de malaltia com, per exemple, podien incloure proporcions més baixes de fumadors de cigarretes, tenir una pressió arterial mitjana o un índex de massa corporal més baixos, un nivell més alt d'activitat física o un nivell socioeconòmic més alt. De fet, una associació amb fumar tenia l'efecte contrari al postulat, ja que fumar és més prevalent en els bevedors que en els no-bevedors i en incloure'ls en el càlcul *augmenta* realment l'evidència dels beneficis associats amb el consum d'alcohol. Això s'ha tingut en compte en molts estudis, així com tots els altres factors sospitosos en alguns dels estudis més detallats, com els de Stampfer i col·ls. Quan es van considerar tots aquests factors, les diferències observades gairebé no s'alteraven. Els factors de confusió —sovint una preocupació seriosa quan els riscos varien en menys del doble— s'han analitzat en aquest cas i no s'ha trobat que siguin significatius.

Quedava la necessitat d'una evidència positiva de causalitat. A jutjar per la quantitat que es declara beure, no hi ha una forta evidència d'una relació dosi-resposta, ja que es refereixen reduccions molt semblants en risc en un rang força ampli d'una a quatre begudes al dia. Tanmateix, es veu una relació quantitativa en la regularitat del consum: el benefici augmenta progressivament com més gran sigui el nombre de dies per setmana que es consumeixen les begudes, tenint en compte la mateixa quantitat setmanal total, tal com ha mostrat el gran estudi de casos i controls de Peto per a l'infart de miocardi (comunicació personal). A més, una explicació plausible de com es pot produir aquest benefici prové de troballes experimentals que l'etanol per via oral augmenta els nivells sanguinis de lipoproteïnes d'alta densitat i de lipoproteïna A1 i A2, redueix lleugerament els nivells (sanguinis) de lipoproteïnes de baixa densitat i de fibrinogen, i redueix l'agregació plaquetària. Per tant, no ha de sorprendre que, malgrat la resistència inicial de moltes autoritats de salut pública, els experts assessors de l'Oficina Europea de l'OMS acordessin que "beure quantitats moderades de begudes alcohòliques és probable que redueixi el risc de cardiopatia coronària en algunes poblacions"⁴. Crec que la relació inversa entre la malaltia isquèmica cardíaca i el consum de petites o moderades quantitats d'alcohol és, en la seva major part, causal i s'ha de considerar provada.

Conclusió

Pot semblar banal que les tres associacions que he descrit reflecteixin causalitat, però no va ser així quan es va proposar per primera vegada.

Amb l'experiència que disposem ara de milers d'estudis epidemiològics podem concloure que riscos relatius grans (de l'ordre de $> 20:1$) amb evidència d'una relació dosi-resposta, que no es poden explicar per biaixos metodològics o es poden atribuir raonablement a l'atzar (amb nivells de $p < 1 \times 10^{-6}$) són en si mateixos proves adequades d'una relació causal. Aquesta era la situació entre fumar cigarretes i càncer de pulmó el 1950. Situacions com aquesta, però, són rares. Petits riscos relatius de l'ordre de 2:1, o fins i tot inferiors, són el que s'observa més probablement, com avui en dia el risc recollit de leucèmia infantil i exposició a camps magnètics de 0,4 μT o més i que sovint es pot trobar al Regne Unit. Aquí el problema d'eliminació dels biaixos i dels factors de confusió és immens. Es pot fer, com s'ha vist amb el càncer de mama i la utilització d'anticonceptius esteroi-

dals, on s'ha pogut demostrar un increment del risc del 24% amb la seva utilització i en un curt període després. Calen, però, dades massives i, fins i tot amb la quantitat de dades actualment a l'abast, es podria dubtar que el risc es considerés com a provat, si no fos pel coneixement que els productes químics en qüestió poden causar càncer de mama en animals.

Aquest dos darrers exemples són, em temo, el tipus de problemes amb els quals haurem d'enfrontar-nos en el futur. Tanmateix, es poden resoldre amb el temps, fins i tot en l'absència d'evidència de laboratori, si podem utilitzar dades objectives, portar a terme estudis de cohorts i de casos i controls, i col·laborar amb col·legues de tot el món per obtenir proves de pes suficient.

NOTES DELS TRADUCTORS

1. Aquest text correspon a la 23^a *Fisher Memorial Lecture*, conferència pronunciada a Oxford per Sir Richard Doll el 29 d'octubre del 2001.
2. La malaltia de Buerger (també coneguda com a tromboangiïtis obliterant) afecta els vasos sanguinis del cos, particularment els dels braços i les cames. Causa inflamació als vasos sanguinis, la qual cosa pot impedir el flux de sang i fer que es formin trombes o coàguls. Això pot causar dolor, dany als teixits i, fins i tot, gangrena (mort o descomposició dels teixits del cos). En alguns casos, cal fer una amputació. Font CDC, EUA.
3. Una pinta de cervesa és una mesura que difereix segons els països. Al Regne Unit equival aproximadament a 0,57 litres i als EUA a 0,47 litres. Comparativament, es pot dir que una canya equival, aproximadament a 0,2 litres.
4. Malgrat el comentari de Doll sobre la massiva evidència de l'efecte beneficiós vascular, segons dades de l'OMS (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>), el 2019, hi va haver aproximadament a tot el món 2,6 milions de morts com a conseqüència del consum d'alcohol. D'aquestes, 1,6 milions es van deure a malalties no transmissibles, 700.000 a traumatismes i 300.000 a malalties transmissibles. La mortalitat atribuïble al consum d'alcohol va ser, el 2019, més elevada entre els homes, amb 2 milions de morts, que no pas entre les dones, amb 600.000 morts. S'estima que 400 milions de persones, és a dir, el 7% de la població mundial ≥ 15 anys vivien amb trastorns per consum d'alcohol. D'aquesta xifra, 209 milions de persones (el 3,7% de la població mundial adulta) hi vivien amb dependència de l'alcohol. El consum d'alcohol està associat al risc que apareguin malalties no transmissibles, com ara malalties hepàtiques, malalties cardíques i diferents tipus de càncer, així com trastorns de salut mental i del comportament, com ara la depressió, l'ansietat i els trastorns per consum de begudes alcohòliques. S'estima que el 2019 el consum d'alcohol va provocar al voltant de 474.000 morts degudes a malalties cardiovasculars. L'alcohol és un carcinogen provat i el consum d'alcohol augmenta el risc de patir diferents tipus de càncer, com ara el càncer de mama, de fetge, de cap i coll, d'esòfag i colorectal. El 2019, el 4,4% dels càncers diagnosticats a tot el món i 401.000 morts per càncer es van atribuir al consum d'alcohol.