

RELAZIONE CAUSALE IN EPIDEMIOLOGIA

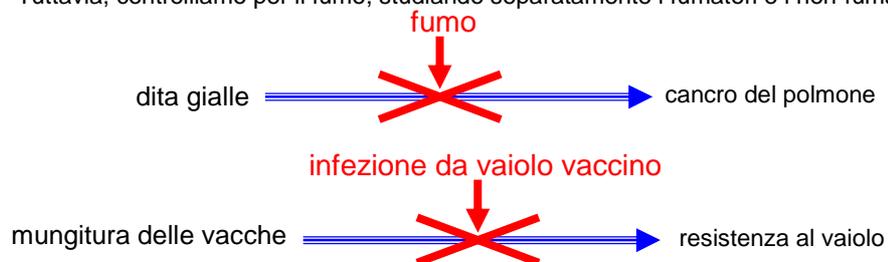
Docente: Prof. Giuseppe Verlato
Sezione di Epidemiologia e Statistica
Medica, Università di Verona

A) Relazione **descrittiva**

determinante nessuna ipotesi di dipendenza causale → parametro di occorrenza

Ad esempio: dita gialle → cancro del polmone
mungitura delle vacche → resistenza al vaiolo

Tuttavia, controlliamo per il fumo, studiando separatamente i fumatori e i non-fumatori:



La relazione descrittiva consente di identificare dei gruppi a rischio.

In epidemiologia una relazione empirica tra determinante e parametro di occorrenza viene considerata causale, quando persiste anche dopo aver controllato per tutti i possibili confondenti.

B) Relazione **causale**

determinante $\xrightarrow{\text{dipendenza causale}}$ parametro di occorrenza

Ad esempio: fumo $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ cancro del polmone
alcolismo $\xrightarrow{\hspace{1.5cm}}$ cirrosi epatica

Concezione **classica** di causalità (**deterministica**)

X è causa di Y se, in un sistema perfettamente stabile, qualsiasi **cambiamento in X** induce un **cambiamento in Y**.



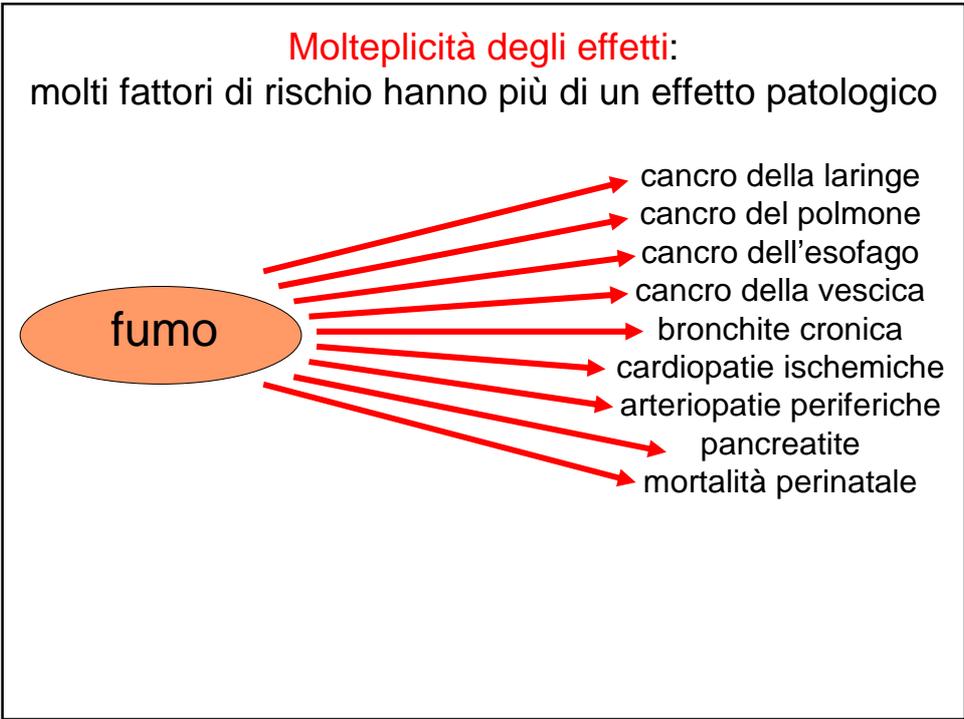
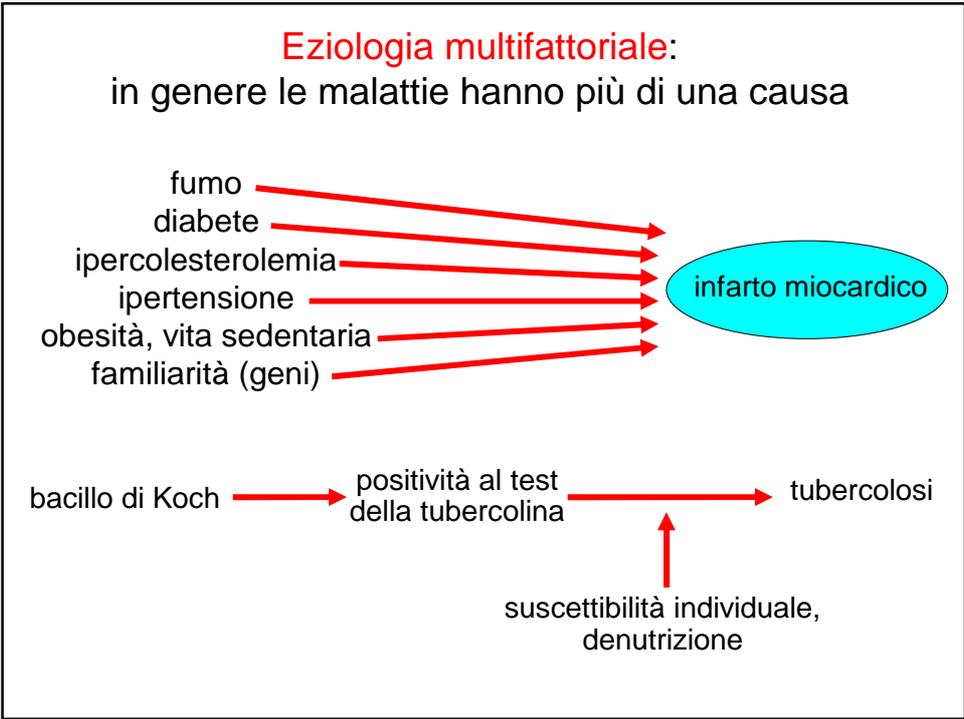
specificità della causa (necessaria e sufficiente): X è l'unica causa di Y
specificità dell'effetto: Y è l'unico effetto di X

Un tentativo di applicare la concezione classica di causalità in campo medico è stato fatto da Koch nell'Ottocento nell'ambito delle malattie infettive.

Postulati di Koch

- 1) L'agente (virus, battere) deve essere presente in ogni caso di malattia (causa necessaria)
- 2) L'agente non deve comparire in associazione a nessun'altra malattia (specificità dell'effetto)
- 3) L'agente isolato deve indurre la malattia in un animale suscettibile (causa sufficiente)

Esempio: il virus della rabbia



Causa necessaria

	malati	sani	
esposti	a	b	i non-esposti sono tutti sani
non-esposti	---	d	

malattie infettive (TBC, influenza)

Causa sufficiente

	malati	sani	
esposti	a	---	gli esposti sono tutti malati
non-esposti	c	d	

pneumotorace post-traumatico, traumi

Causa necessaria e sufficiente

	malati	sani	
esposti	a	---	gli esposti sono tutti malati i non-esposti sono tutti sani
non-esposti	---	d	

malattie genetiche (sindrome di Down), rabbia

Modello probabilistico di causa

	malati	sani	
esposti	a	b	Negli esposti la malattia è più frequente che nei non-esposti $p(\text{mal./esposti}) > p(\text{mal./non-esposti})$
non-esposti	c	d	

malattie cronico-degenerative

Modello probabilistico di causa

- ♣ Le conoscenze sulle malattie cronicodegenerative indicano un tipo di relazione molto più debole di quella deterministica
- ♣ Le cause (fattori di rischio) non sono nè necessarie nè sufficienti

Fumo  cancro del polmone
Alti livelli di colesterolo  infarto del miocardio

Definizione probabilistica di causa

Un fattore di rischio è un'esposizione in grado di produrre una variazione regolare e prevedibile sul rischio di malattia (probabilità di malattia)

Esempio: l'aumento del numero di casi di cancro del polmone nelle donne è predetto dall'esposizione cumulativa a fumo di sigarette (pacchetti-anno)

CRITERI DI CAUSALITA' DI HILL

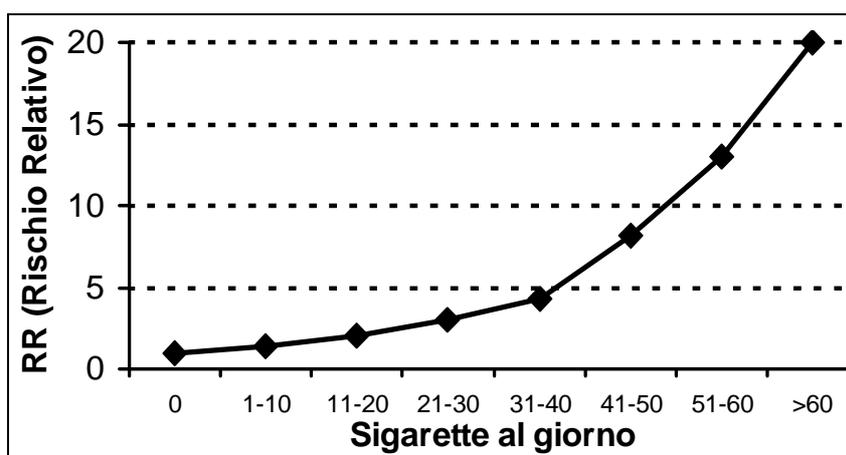
1) ANTECEDENZA TEMPORALE: la causa deve precedere l'effetto.

Ad esempio, una terapia a base di estrogeni può essere messa in associazione con una tromboflebite solo se è stata iniziata prima della comparsa della tromboflebite.

2) FORZA DELL'ASSOCIAZIONE: un effetto piccolo può rappresentare una fluttuazione casuale; un effetto notevole più facilmente rispecchia un'associazione causa-effetto.

Ad esempio, l'associazione tra fumo e cancro del polmone (Rischio Relativo = 14) è più forte dell'associazione tra fumo e infarto miocardico (RR = 1,62).

3) GRADIENTE BIOLOGICO (DOSE-RISPOSTA): all'aumentare della dose, aumenta anche l'effetto.



4) **PLAUSIBILITA' BIOLOGICA:** una nuova relazione causa-effetto deve essere compatibile con le conoscenze scientifiche attuali.

Ad esempio, la relazione tra infarto miocardico e un particolare segno zodiacale, rilevata in uno studio, non trova nessuna spiegazione scientifica.

5) **CONSISTENZA:** l'associazione tra fattore di rischio e malattia deve essere confermata in contesti diversi.

Ad esempio, l'efficacia di un trattamento anti-ipertensivo deve essere dimostrata sia in Italia che in Gran Bretagna.

6) **EVIDENZA SPERIMENTALE:** un'associazione causa-effetto, rilevata in uno studio osservazionale, andrebbe confermata da uno studio sperimentale.

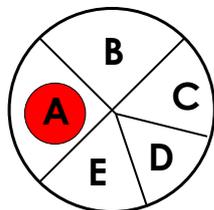
L'associazione tra fumo e cancro del polmone è stata confermata su animali di laboratorio.

Modello eziologico di Rothman

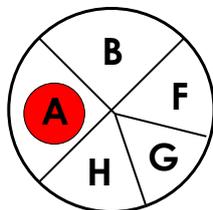
Eziologia multifattoriale = la malattia è dovuta a diverse cause. Un insieme di cause, appena sufficiente a determinare una malattia, viene denominato **complesso causale**.

Esistono diversi complessi causali.

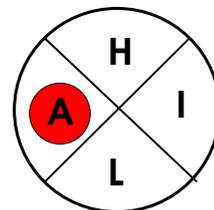
causa sufficiente



causa sufficiente

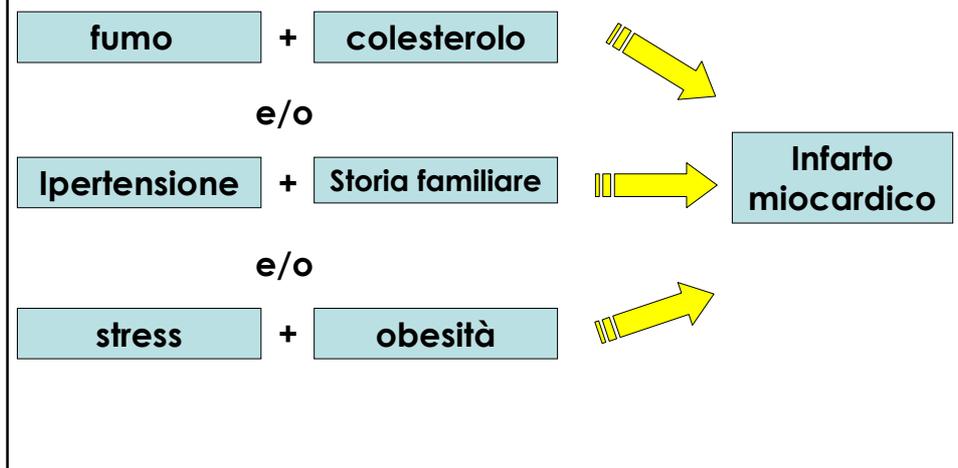


causa sufficiente



A = causa necessaria

Molteplicità delle cause (e degli effetti)



Il modello di Rothman è di tipo **deterministico**; diventa di tipo **probabilistico** in quanto non conosciamo tutti i fattori coinvolti in un complesso causale.

L' 80% dei casi di cancro è dovuto a cause ambientali,
il 90% dei casi di cancro è dovuto a cause genetiche.

La somma ($80\% + 90\% = 170\%$) è maggiore del 100%.

Questo apparente paradosso è spiegabile ricorrendo al modello eziologico di Rothman:

le cause ambientali sono presenti nell' 80% dei complessi causali,
le cause genetiche sono presenti nel 90% dei complessi causali.

MODIFICATORE D'EFFETTO

MODIFICATORE D'EFFETTO

INTERAZIONE QUANTITATIVA = l'effetto di un fattore cambia di intensità nei vari livelli dell'altro fattore. Ad esempio, in presenza di ipossia l'effetto cronotropo negativo della stimolazione vagale aumenta.

INTERAZIONE QUALITATIVA = l'effetto di un fattore diventa opposto (aumento vs diminuzione) nei vari livelli dell'altro fattore.

Ad esempio, l'acetilcolina, somministrata ad un arteria isolata, determina vasodilatazione se l'endotelio è intatto, vasocostrizione se l'endotelio è stato asportato.

CONFONDIMENTO

Studio di coorte		INTERO CAMPIONE				
		INFARTO				
			Si	No		
Alcool	Si	100	900	1000		
	No	20	980	1000		
		120	1880	2000		
		$P(\text{infarto}) = 120 / 2000 = 0,06 = 6\%$ $P(\text{infarto/alcool}) = 100 / 1000 = 0,1 = 10\%$ $P(\text{infarto/astemi}) = 20 / 1000 = 0,02 = 2\%$				
		$RR (\text{Rischio Relativo}) = 0,1 / 0,02 = 5$ $OR (\text{Odds Ratio}) = 100 * 980 / (20 * 900) = 5,44$				
FUMATORI			NON-FUMATORI			
		INFARTO				
			Si	No		
Alcool	Si	99	801	900		
	No	11	89	100		
		110	890	1000		
		$P(\text{infarto}) = 110 / 1000 = 0,11 = 11\%$ $P(\text{infarto/alcool}) = 99 / 900 = 0,11 = 11\%$ $P(\text{infarto/astemi}) = 11 / 100 = 0,11 = 11\%$				
		$RR (\text{Rischio Relativo}) = 1$ $OR (\text{Odds Ratio}) = 1$				
		INFARTO				
			Si	No		
Alcool	Si	1	99	100		
	No	9	891	900		
		10	990	1000		
		$P(\text{infarto}) = 10 / 1000 = 0,01 = 1\%$ $P(\text{infarto/alcool}) = 1 / 100 = 0,01 = 1\%$ $P(\text{infarto/astemi}) = 9 / 900 = 0,01 = 1\%$				
		$RR (\text{Rischio Relativo}) = 1$ $OR (\text{Odds Ratio}) = 1$				

Bias di selezione: quando si effettua un'indagine postale sui disturbi respiratori, gli asmatici tendono a rispondere prima rispetto agli altri soggetti. Pertanto, se risponde solo il 50% dei soggetti, la prevalenza di asma viene sovra-stimata. Al contrario, i fumatori tendono a rispondere dopo rispetto ai non-fumatori. Pertanto, se risponde solo il 50% dei soggetti, la prevalenza dei fumatori viene sotto-stimata.

Bias di confondimento:

Nel *Verona Diabetes Study*, le donne hanno all'incirca la stessa mortalità degli uomini (RR = 0,97, IC 95% 0,88-1,07).

Le donne diabetiche sono più anziane: hanno in media $68,3 \pm 12,2$ anni (media \pm Deviazione Standard) contro i $62,2 \pm 13,0$ anni degli uomini.

Se si tiene conto dell'età in un modello multivariato, le donne diabetiche hanno una mortalità inferiore (RR = 0,64, IC 95% 0,58-0,71).