

# RELAZIONE CAUSALE IN EPIDEMIOLOGIA

Docente: Prof. Giuseppe Verlatò  
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**.



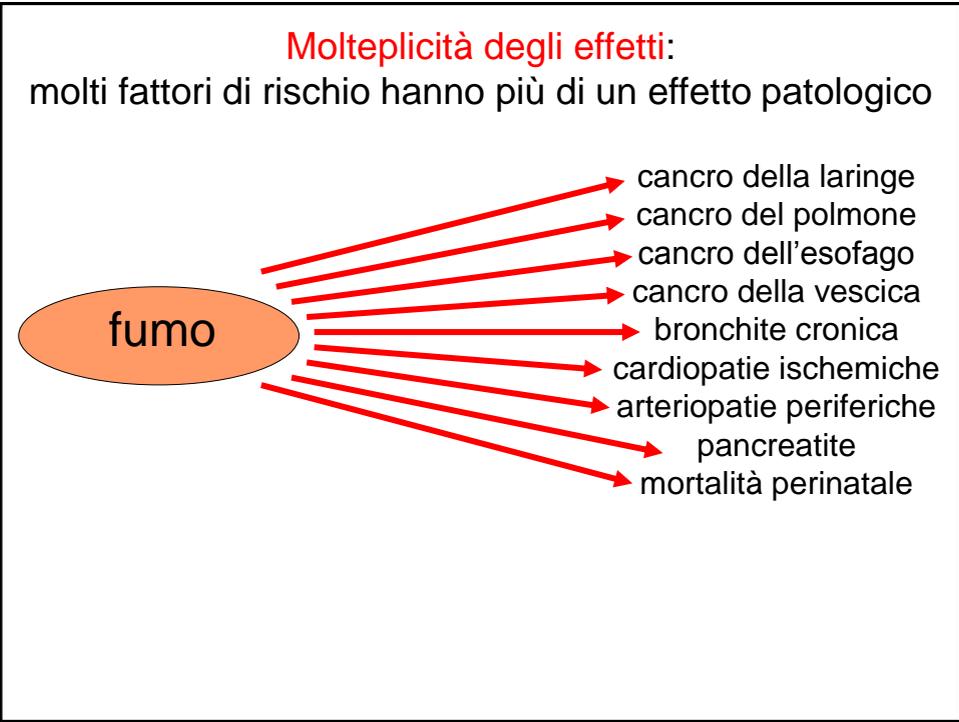
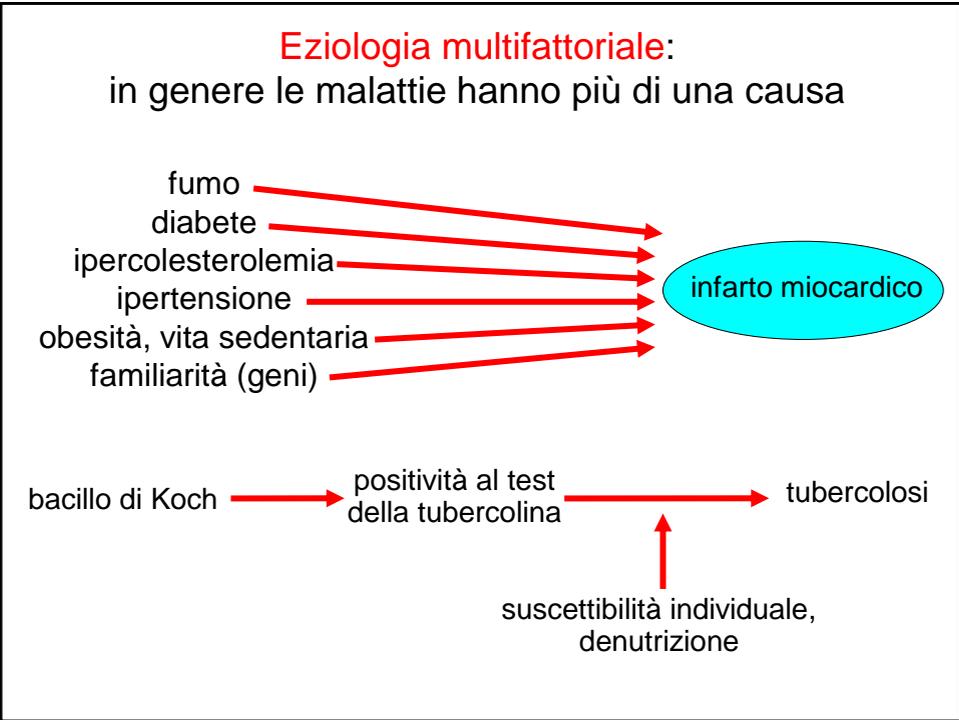
**specificità della causa (necessaria e sufficiente): X è l'unica causa di Y**  
**specificità dell'effetto: Y è l'unico effetto di X**

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	<b>a</b>	<b>b</b>
non-esposti	---	<b>d</b>

i non-esposti sono tutti sani

malattie infettive (TBC, influenza)

## Causa sufficiente

	malati	sani
esposti	<b>a</b>	---
non-esposti	<b>c</b>	<b>d</b>

gli esposti sono tutti malati

pneumotorace post-traumatico, traumi

## Causa necessaria e sufficiente

	malati	sani
esposti	<b>a</b>	---
non-esposti	---	<b>d</b>

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

malattie genetiche (sindrome di Down), rabbia

## Modello probabilistico di causa

	malati	sani
esposti	<b>a</b>	<b>b</b>
non-esposti	<b>c</b>	<b>d</b>

Negli esposti la malattia è più frequente che nei non-esposti  
 $p(\text{mal./esposti}) > p(\text{mal./non-esposti})$

malattie cronic-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

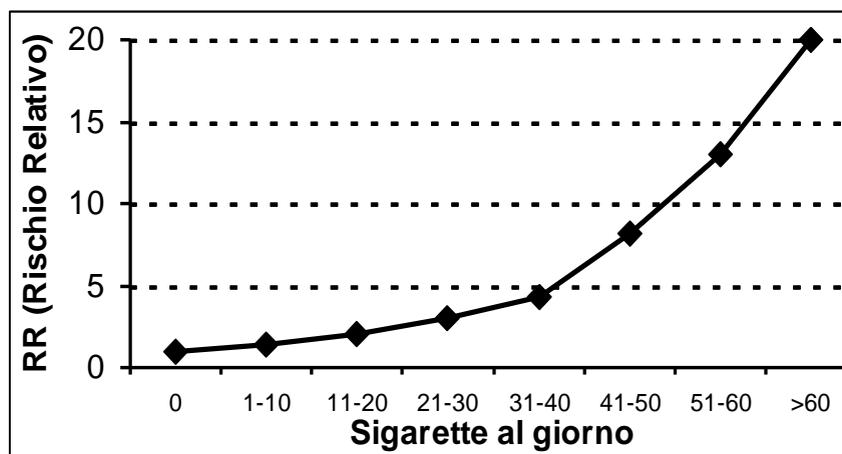
1) ANTECEDENZA TEMPORALE: la causa deve precedere l'effetto.

*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.

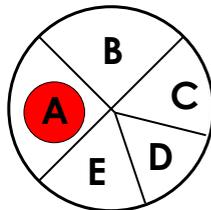
*L'associazione tra fumo e cancro del polmone è stata confermata su animali di laboratorio.*

## Modello eziologico di Rothman

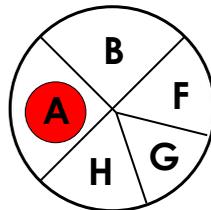
**Eziologia multifattoriale** = la malattia è dovuta a diverse cause. Un insieme di cause, appena sufficiente a determinare una malattia, viene denominato **complesso causale**.

Esistono diversi complessi causali.

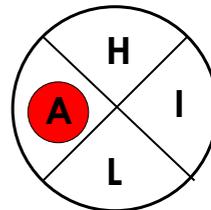
causa sufficiente



causa sufficiente

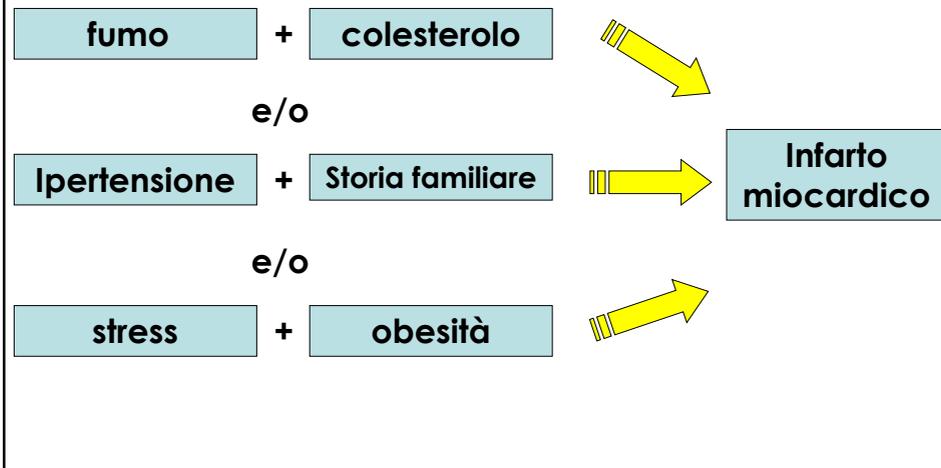


causa sufficiente



**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

$P(\text{infarto}) = 120 / 2000 = 0,06 = 6\%$   
 $P(\text{infarto/alcool}) = 100 / 1000 = 0,1 = 10\%$   
 $P(\text{infarto/astemi}) = 20 / 1000 = 0,02 = 2\%$

$RR (\text{Rischio Relativo}) = \frac{0,1}{0,02} = 5$   
 $OR (\text{Odds Ratio}) = \frac{100 \cdot 980}{20 \cdot 900} = 5,44$

FUMATORI

		INFARTO		
		Si	No	
Alcool	Si	99	801	900
	No	11	89	100
		110	890	1000

$P(\text{infarto}) =$   
 $P(\text{infarto/alcool}) =$   
 $P(\text{infarto/astemi}) =$

$RR (\text{Rischio Relativo}) =$   
 $OR (\text{Odds Ratio}) =$

NON-FUMATORI

		INFARTO		
		Si	No	
Alcool	Si	1	99	100
	No	9	891	900
		10	990	1000

$P(\text{infarto}) =$   
 $P(\text{infarto/alcool}) =$   
 $P(\text{infarto/astemi}) =$

$RR (\text{Rischio Relativo}) =$   
 $OR (\text{Odds Ratio}) =$

		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 (Rischio Relativo) =  $0,1 / 0,02 = 5$   
 OR (Odds Ratio) =  $100 \cdot 980 / (20 \cdot 900) = 5,44$

		INFARTO			
		Si	No		
Alcool	Si	99	801	900	
	No	11	89	100	
		110	890	1000	

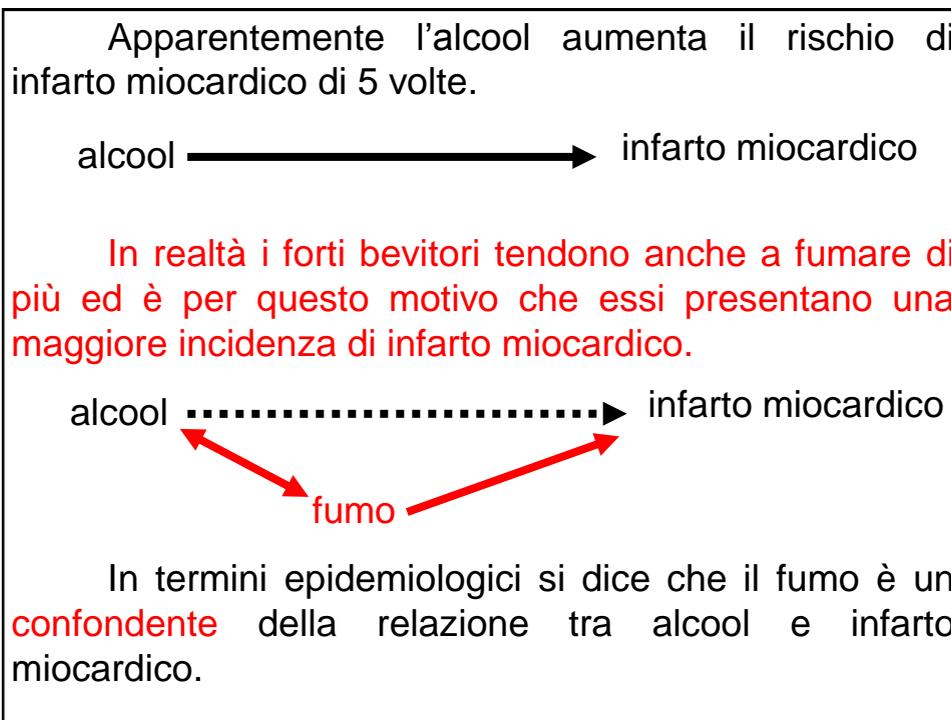
$P(\text{infarto}) = 110 / 1000 = 0,11 = 11\%$   
 $P(\text{infarto/alcool}) = 99 / 900 = 0,11 = 11\%$   
 $P(\text{infarto/astemi}) = 11 / 100 = 0,11 = 11\%$

RR (Rischio Relativo) = 1  
 OR (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 (Rischio Relativo) = 1  
 OR (Odds Ratio) = 1



## ERRORI DI MISURAZIONE

Errori di misurazione: **errore casuale** ed **errore sistematico**.

L'**errore casuale** riduce la precisione della stima, allarga l'ampiezza dell'intervallo di confidenza. Si può ovviare all'errore casuale aumentando il numero di soggetti.

Gli **errori sistematici** (bias, distorsione) possono essere di **informazione**, di **selezione** e di **confondimento**.

**Bias di informazione:** ad esempio, il confronto fra le variabili emato-chimiche rilevate in zone diverse può essere viziato da una diversa metodica laboratoristica. Pertanto, è importante centralizzare gli esami di laboratorio negli studi multicentrici.

**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).