



Dimostrazione della causalità

Maria Cecilia Giron

Dipartimento di Scienze del Farmaco

Edificio di Farmacologia

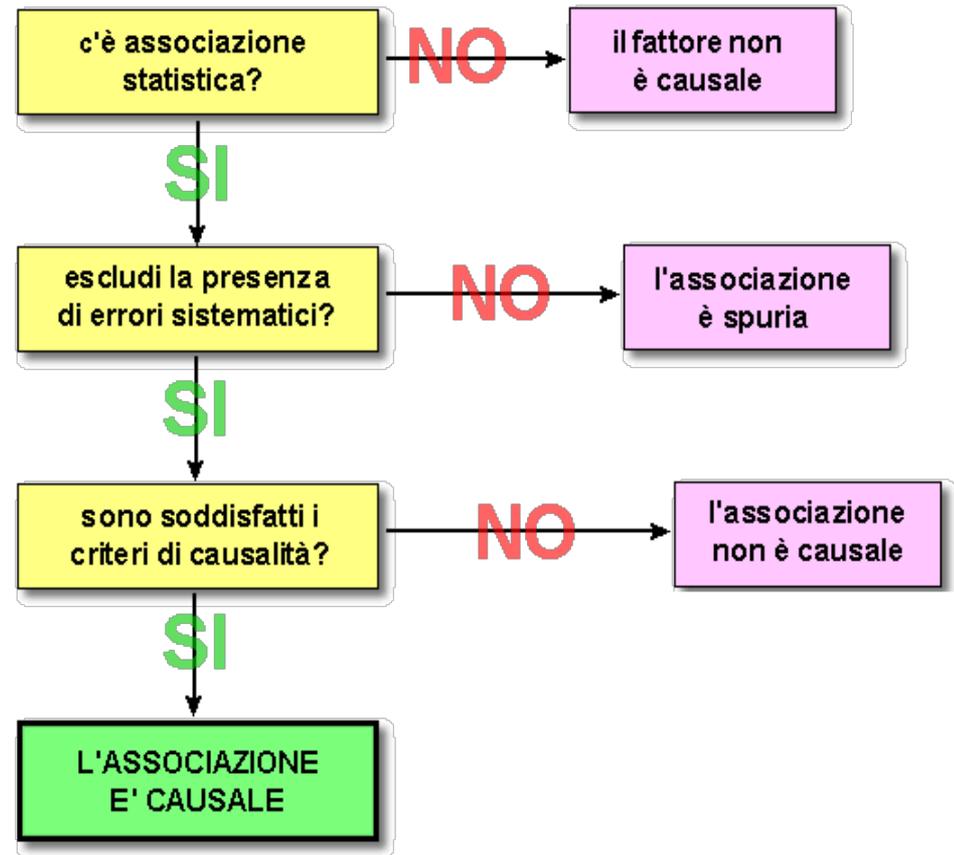
Email: cecilia.giron@unipd.it

Tel. 049-8275091



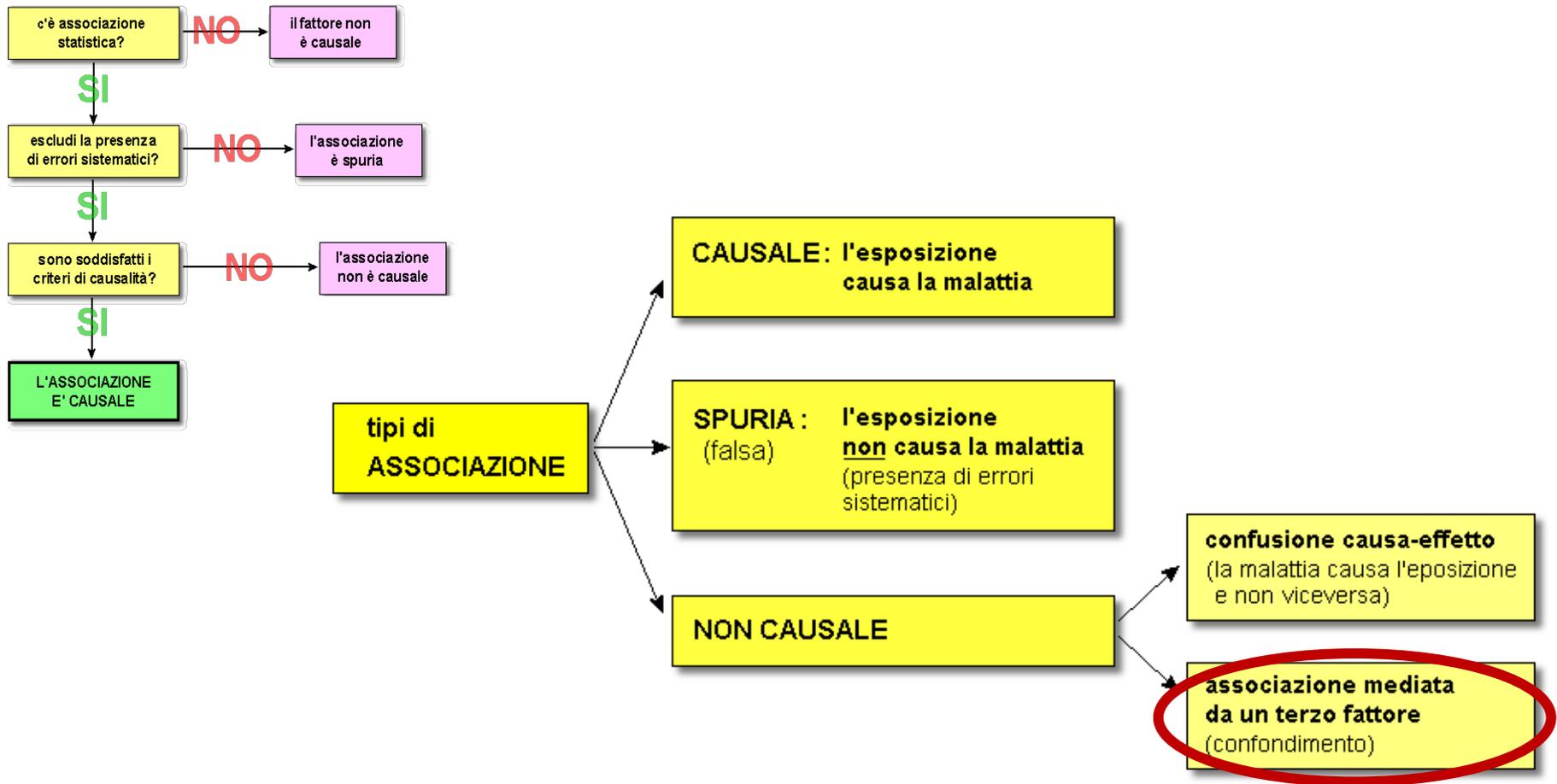
Dimostrazione della causalità

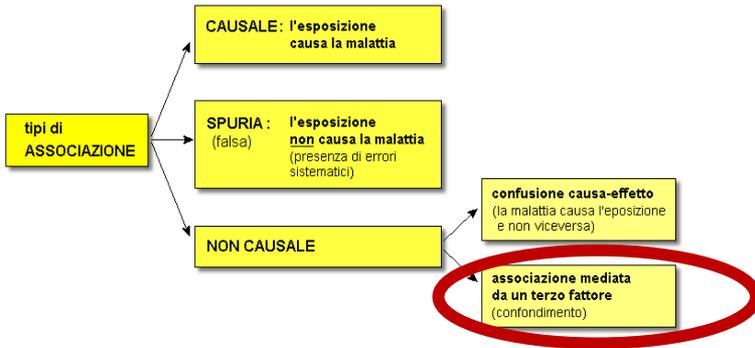
- ✓ Nessun test statistico può dimostrare, di per sé, la prova della causalità di una associazione, ossia la prova dell'esistenza di una relazione causa-effetto fra il fattore studiato e la malattia
- ✓ Il test statistico è soltanto uno strumento per superare il primo passaggio, ossia quello della *dimostrazione dell'esistenza di una associazione*.
- ✓ Il passaggio successivo consiste nel *verificare la causalità della associazione*.





Dimostrazione della causalità





Il consumo di caffè è un fattore di rischio di infarto del miocardio
 Campione di maschi di età compresa fra 39 e 59 anni pari a 2600 persone seguiti per 8 anni

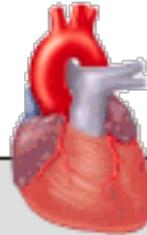


Tabella 1

[dati fittizi]

		infarto		totale
		si	no	
caffè	si	215	1085	1300
	no	80	1220	1300
totale		295	2305	2600



fra i 1300 bevitori di caffè, se ne sono ammalati 215 (16.5%)

fra i 1300 non bevitori di caffè, se ne sono ammalati 80 (6.1%)

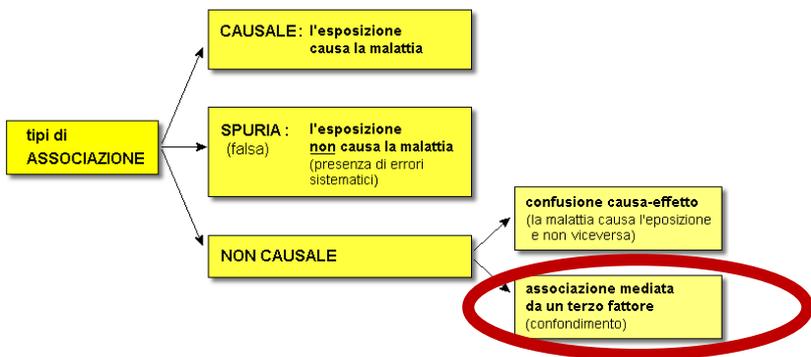
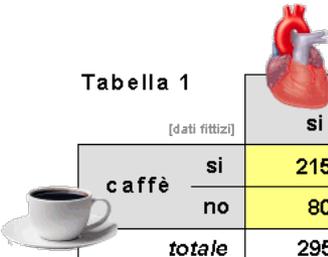


Tabella 1



[dati fittizi]		infarto		totale
		si	no	
caffè	si	215	1085	1300
	no	80	1220	1300
totale		295	2305	2600

fra i 1300 bevitori di caffè, se ne sono ammalati 215 (16.5%)

fra i 1300 non bevitori di caffè, se ne sono ammalati 80 (6.1%)

Il consumo di caffè è un fattore di rischio di infarto del miocardio
Campione di maschi di età compresa fra 39 e 59 anni pari a 2600 persone seguiti per 8 anni

Verifica dell'ipotesi in uno studio retrospettivo
(con l'utilizzo del test del chi-quadrato)

	ammalati	sani	tot.
esposti	215	1085	1300
non-esposti	80	1220	1300
tot.	295	2305	2600

	proporz.	%
proporzione di esposti negli ammalati:	215/(215+80)	0.73 72.88
proporzione di esposti nei sani:	1085/(1085+1220)	0.47 47.07

chi - quadrato:	69.69	→ differenza SIGNIFICATIVA (prob. 1%)
p:	0.0000	
chi - quadrato (corretto Yates):	68.66	→ differenza SIGNIFICATIVA (prob. 1%)
p:	0.0000	
odds ratio:	3.02	

Il **valore del chi-quadrato** ottenuto è **molto elevato (69.7)**; a ciò corrisponde una **probabilità estremamente bassa ($P < 0.0001$)** che la differenza fra i due gruppi sia dovuta al caso. Quindi, **tale differenza è "statisticamente significativa"**.

Abbiamo rilevato una associazione "positiva", cioè "**più caffè si beve, più probabile è essere colpiti da infarto**".



Tabella 1



[dati fittizi]		infarto		totale
		si	no	
caffè	si	215	1085	1300
	no	80	1220	1300
totale		295	2305	2600

fra i 1300 bevitori di caffè, se ne sono ammalati 215 (16.5%)

fra i 1300 non bevitori di caffè, se ne sono ammalati 80 (6.1%)

Il consumo di caffè è un fattore di rischio di infarto del miocardio
Campione di maschi di età compresa fra 39 e 59 anni pari a 2600
persone seguiti per 8 anni

- ✓ Abbiamo rilevato una associazione "positiva», cioè "**più caffè si beve, più probabile è essere colpiti da infarto**".
- ✓ Forse la differenza osservata non è dovuta al caffè, ma ad altro elemento legato al consumo di caffè e non tenuto in considerazione nello studio.
- ✓ Ad esempio, si può supporre ragionevolmente che **i C+ conducano una vita più sregolata e stressante** rispetto ai C-, e che **siano anche più dediti al vizio del fumo**.
- ✓ È riconosciuto che il **fumo di sigaretta** è un **determinante di infarto**, e in questo studio esso potrebbe aver rappresentato quello che viene detto un "**confondente**" (in inglese: confounder) o "**fattore di confondimento**".
- ✓ Il confondimento è una situazione in cui un **fattore** (o una combinazione di fattori) diverso da quello in studio è responsabile, almeno in parte, dell'associazione che abbiamo osservato.
- ✓ Quando è presente un fattore di confondimento, i dati grezzi mostrano un quadro sbagliato della correlazione tra causa ed effetto.



Tabella 1

		infarto		totale
		si	no	
caffè	si	215	1085	1300
	no	80	1220	1300
totale		295	2305	2600



fra i 1300 bevitori di caffè, se ne sono ammalati 215 (16.5%)

fra i 1300 non bevitori di caffè, se ne sono ammalati 80 (6.1%)

Stratifichiamo la popolazione in base al fumo

Tabella 2

		infarto		totale
		si	no	
fumo	si	220	880	1100
	no	75	1425	1500
totale		295	2305	2600



fra i 1100 fumatori, se ne sono ammalati 220 (20%)

fra i 1500 non fumatori, se ne sono ammalati 75 (5%)

- ✓ il test chi-quadrato dimostra che la **differenza fra la frequenza di infarto nei fumatori e la frequenza di infarto nei non fumatori** è statisticamente significativa ($P < 0.0001$), e quindi non può essere attribuita al caso.



l'aumentata incidenza è dovuta al caffè, al fumo oppure ad entrambi i fattori?





Tabella 1



[dati fittizi]		infarto		totale
		si	no	
caffè	si	215	1085	1300
	no	80	1220	1300
totale		295	2305	2600



fra i 1300 bevitori di caffè, se ne sono ammalati 215 (16.5%)

fra i 1300 non bevitori di caffè, se ne sono ammalati 80 (6.1%)

Stratifichiamo la popolazione in base al fumo

Tabella 2



[dati fittizi]		infarto		totale
		si	no	
fumo	si	220	880	1100
	no	75	1425	1500
totale		295	2305	2600



fra i 1100 fumatori, se ne sono ammalati 220 (20%)

fra i 1500 non fumatori, se ne sono ammalati 75 (5%)

- ✓ Per isolare l'effetto dell'assunzione di caffè da quella del fumo, è necessario approfondire l'analisi, **calcolando i tassi di incidenza per ambedue le variabili**.
- ✓ Dobbiamo stratificare in base al fattore fumo ed al fattore caffè. In pratica ci serve sapere quanti erano i fumatori e bevitori di caffè, quanti erano i non fumatori e bevitori di caffè ecc. ecc.

l'incidenza misura la proporzione di "nuovi eventi" che si verificano in una popolazione in un dato lasso di tempo.



- ✓ Per isolare l'effetto dell'assunzione di caffè da quella del fumo, è necessario approfondire l'analisi, **calcolando i tassi di incidenza per ambedue le variabili**.
- ✓ Dobbiamo **stratificare in base al fattore fumo ed al fattore caffè**. In pratica ci serve sapere quanti erano i fumatori e bevitori di caffè, quanti erano i non fumatori e bevitori di caffè ecc. ecc.

Tabella 3

[dati fittizi]




		CAFFE' SI		CAFFE' NO		totale
		infarto		infarto		
		si	no	si	no	
FUMO	si	200	800	20	80	1100
	no	15	285	60	1140	1500
totale		215	1085	80	1220	2600



Proviamo a controllare come varia **l'incidenza di infarto** nei C+ e nei C- **tenendo fissa la variabile fumo:**

Nei fumatori:

$$\text{Incidenza in F+C+} = 200 / (200 + 800) = 0.20$$

$$\text{Incidenza in F+C-} = 20 / (20 + 80) = 0.20$$

Tabella 3

[dati fittizi]




		CAFFE' SI		CAFFE' NO		totale
		infarto		infarto		
		si	no	si	no	
FUMO	si	200	800	20	80	1100
	no	15	285	60	1140	1500
totale		215	1085	80	1220	2600



Proviamo a controllare come varia **l'incidenza di infarto** nei C+ e nei C- **tenendo fissa la variabile fumo**:

Nei fumatori:

$$\text{Incidenza in F+C+} = 200 / (200 + 800) = 0.20$$

$$\text{Incidenza in F+C-} = 20 / (20 + 80) = 0.20$$

Nei non-fumatori

$$\text{Incidenza in F-C+} = 15 / (15 + 285) = 0.05$$

$$\text{Incidenza in F-C-} = 60 / (60 + 1140) = 0.05$$

tenendo costante il fumo, l'effetto del caffè scompare!

Tabella 3
(dati fittizi)




		CAFFE' SI		CAFFE' NO		totale
		infarto		infarto		
		si	no	si	no	
FUMO	si	200	800	20	80	1100
	no	15	285	60	1140	1500
totale		215	1085	80	1220	2600



Proviamo a contro
variabile caffè:

Nei bevitori:

Incidenza in C+F+ =

Incidenza in C+F- =

Nei non-bevitori

Incidenza in C-F+ =

Incidenza in C-F- =

CERCA ATTIVITÀ 🔍

663062

precedente (2023/11/29) Oggi ☞ Giorno seguente (2023/11/30) →

Hanno timbrato
0 studenti su 84

Chiudi

Quando fissa la

quanto di caffè non è
una sigaretta.

fattore di

distribuita

tra i due gruppi C+ e C-

(non fumatori a torta) e

l'effetto studiato

NO t o no	totale
80	1100
1140	1500
1220	2600



Proviamo a controllare come varia **l'incidenza di infarto** nei C+ e nei C- **tenendo fissa la variabile caffè**:

Nei bevitori:

$$\text{Incidenza in C+F+} = 200 / (200 + 800) = 0.20$$

$$\text{Incidenza in C+F-} = 15 / (15 + 285) = 0.05$$

Nei non-bevitori

$$\text{Incidenza in C-F+} = 20 / (20 + 80) = 0.20$$

$$\text{Incidenza in C-F-} = 60 / (60 + 1140) = 0.05$$

L'associazione fra infarto e consumo di caffè non è reale, ma è mediata dal fumo di sigaretta.

La **variabile-fumo** ha agito come **fattore di confondimento** perché non era distribuita uniformemente all'interno dei due gruppi C+ e C- (guarda i due sottostanti diagrammi a torta) e inoltre era in grado di influenzare l'effetto studiato (l'infarto).

Tabella 3

(dati fittizi)

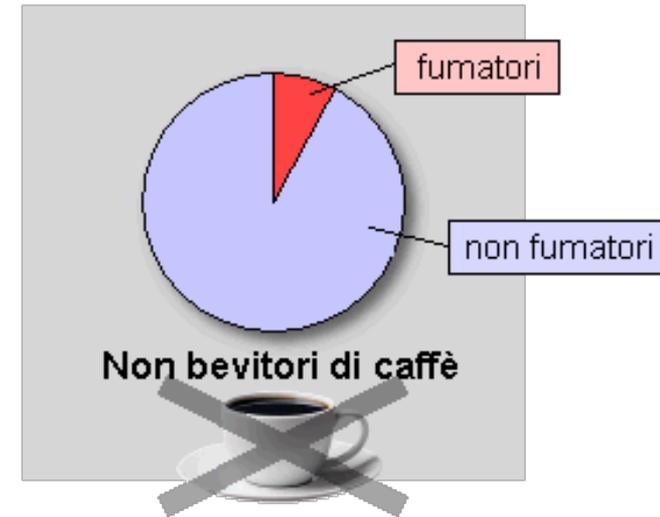
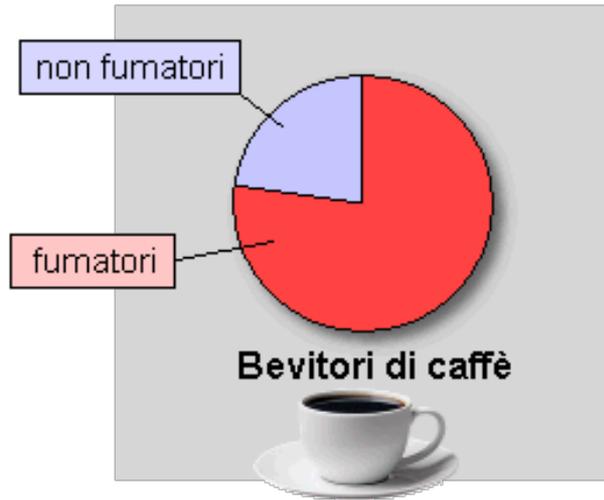



		CAFFÈ SI		CAFFÈ NO		totale
		infarto		infarto		
		si	no	si	no	
FUMO	si	200	800	20	80	1100
	no	15	285	60	1140	1500
totale		215	1085	80	1220	2600



L'associazione fra infarto e consumo di caffè non è reale, ma è **mediata dal fumo di sigaretta**.

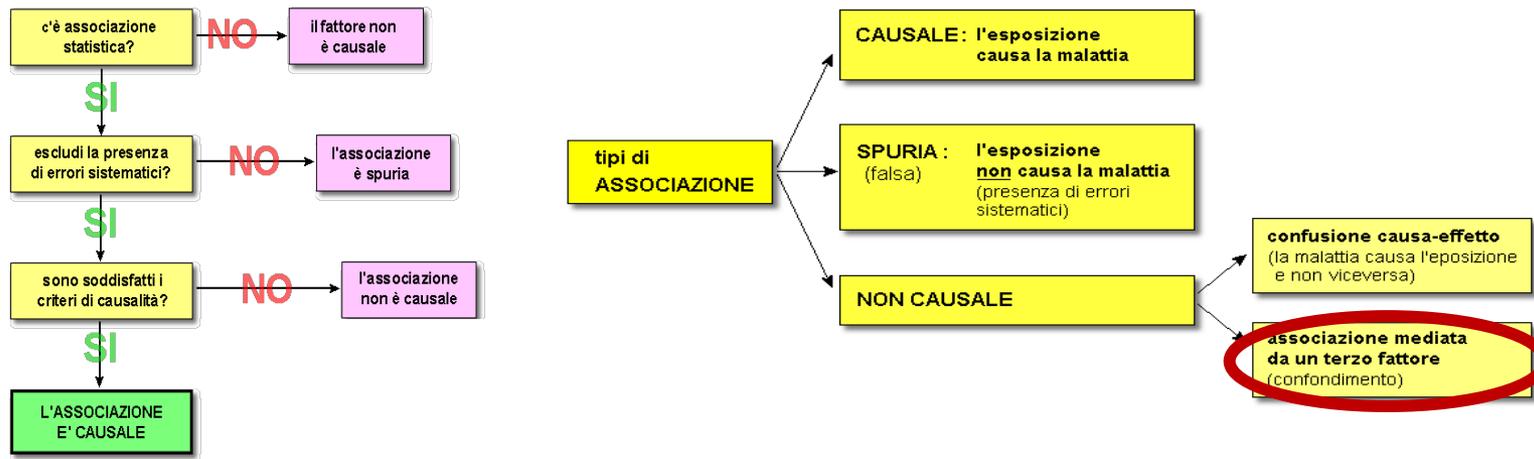
La **variabile-fumo** ha agito come **fattore di confondimento** perché non è distribuita uniformemente all'interno dei due gruppi C+ e C-



- ✓ Con il termine «**indicatore di rischio**» si indica soltanto **l'esistenza di una associazione statistica**, non necessariamente causale.
- ✓ Il termine «**fattore di rischio**» è riservata invece a quel **fattore che si ritiene sia riconducibile a una delle cause della malattia**.
- ✓ In altre parole, un **fattore di rischio** può essere assimilato a **determinante di malattia**.
- ✓ Nota che un **fattore di rischio** non è né una causa necessaria né una causa sufficiente di malattia.
- ✓ Nell'esempio, il fumo è un **fattore di rischio** mentre il caffè è un **indicatore di rischio**.



Dimostrazione della causalità



- ✓ Osservare l'esistenza di associazione e convalidare tale osservazione con l'uso di un test statistico;
- ✓ Escludere la presenza di «**errori sistematici**» nello studio. Gli errori sistematici sono vizi d'impostazione o di esecuzione di uno studio, che conducono a sovra- o sottostimare la forza di un'associazione. Spesso derivano da un cattivo metodo di campionamento, che spinge ad esaminare un segmento non rappresentativo della popolazione oggetto dello studio.
- ✓ Quando un'associazione deriva da errori sistematici si dice «**spuria**»;
- ✓ Se l'associazione è risultata statisticamente valida e priva di errori sistematici, è necessaria l'applicazione dei **cinque criteri di causalità**, prima di arrivare alla dichiarazione dell'esistenza della presunta relazione causa-effetto.



Dimostrazione della causalità

1 CONSISTENZA

la stessa associazione è stata dimostrata in diversi studi

2 FORZA

misurabile in una varietà di modi (es. rischio relativo, odds ratio)

3 SPECIFICITA'

misura quanto una esposizione induce una ben determinata malattia

4 TEMPORALITA'

l'esposizione deve precedere la malattia

5 COERENZA

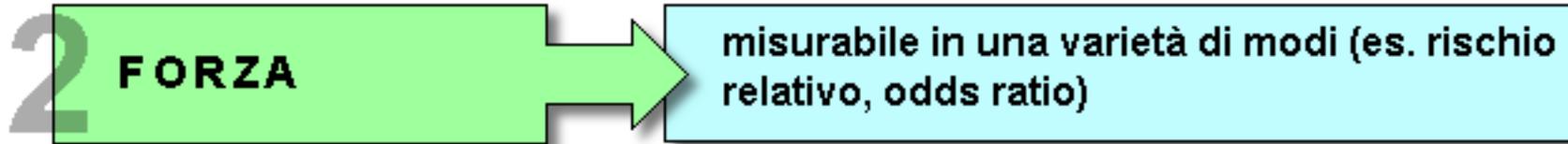
l'associazione deve essere biologicamente plausibile



CONSISTENZA

la stessa associazione è stata dimostrata
in diversi studi

- ✓ La **consistenza** di un'associazione richiede che studi diversi, eseguiti in tempi diversi e in diverse condizioni sperimentali, evidenzino la stessa associazione.



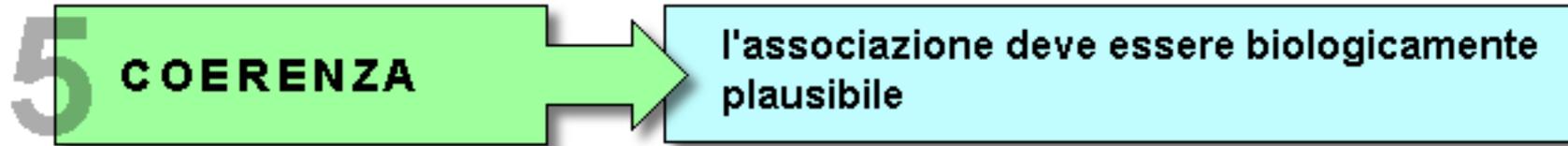
- ✓ La forza di una associazione è un concetto un po' più complesso.
- ✓ In sintesi, una associazione fra un presunto determinante di malattia e la malattia medesima può essere più o meno «forte».
- ✓ Tale **forza può essere quantificata**, ossia misurata calcolando, per esempio, il **rischio relativo** oppure l' **odds ratio**
- ✓ Il **rischio relativo** viene stimato attraverso il rapporto fra [proporzione di individui colpiti nel gruppo esposto alla presunta causa] e [proporzione di individui colpiti nel gruppo non esposto].
- ✓ Quanto più il rischio relativo si discosta dal valore 1, tanto più forte è l'associazione. Inoltre, la forza dell'associazione aumenta se si riesce a individuare l'esistenza di un effetto dose-effetto (cioè, più intensamente o a lungo agisce la presunta causa, più aumenta il rischio relativo).
- ✓ **ESEMPIO.** Nell'uomo, l'incidenza di cancro al polmone in fumatori è risultata 4-16 volte più elevata rispetto a non-fumatori. Questa osservazione rappresenta una prova molto più forte rispetto a quella fornita da studi nei quali l'incidenza di cancro renale era 1.1-1.6 volte più elevata nei fumatori che nei non-fumatori.



- ✓ La **specificità** misura la **costanza** con cui una specifica esposizione produce una determinata malattia; ovviamente, **più la risposta biologica alla presunta causa è costante, e più è probabile che quest'ultima sia una causa effettiva.**
- ✓ Questo criterio è applicabile soprattutto alle malattie infettive, nelle quali - generalmente - l'esposizione a un particolare agente di malattia provoca la comparsa di quella stessa malattia.
- ✓ È invece difficilmente applicabile a molte malattie cronico-degenerative ove un singolo determinante (es. fumo di sigaretta) può provocare effetti molto diversi (bronchiti, tumori, malattia cardiovascolari ecc.).



- ✓ La **temporalità dell'associazione** è basata sul semplice principio che **ogni causa deve precedere il relativo effetto**.
- ✓ Questo criterio sembra così evidente da risultare quasi banale. Ma soprattutto per le malattie croniche, la **successione temporale degli eventi può essere difficile da stabilire**, anche perché l'inizio dell'«effetto» non sempre è facilmente evidenziabile. Ad esempio: quando «inizia» un tumore?
- ✓ In alcune condizioni è **possibile addirittura incorrere nell'errore di assumere che una variabile abbia preceduto temporalmente un'altra variabile quando invece si è verificato l'opposto**.
- ✓ ESEMPIO. Le persone sovrappeso sono soggette a un rischio più elevato di morte per cause cardiovascolari rispetto alle persone di peso normale. Quindi, sarebbe logico prevedere che una perdita di peso in individui sovrappeso rappresenti un fattore protettivo. Tuttavia, è stato dimostrato che la mortalità, al contrario, aumenta in coloro che diminuiscono di peso. La contraddittorietà dei dati viene giustificata se si tiene presente che, in molti casi, la perdita di peso è un segno precoce di alcune gravi malattie a esito letale. Quindi, le condizioni che causeranno la morte possono precedere e causare la perdita di peso, e non viceversa.



- ✓ La **coerenza** può venire definita anche «**plausibilità biologica**». Essa richiede che la presunta causa sia verosimilmente inquadrabile nel contesto delle conoscenze sull'argomento e sulla patogenesi. Può essere stabilita, per esempio, su modelli animali o su cellule viventi o su colture d'organo.