

# CAUSALIDAD EN SALUD LABORAL: EL CASO ARDYSTIL

Ana M. García García <sup>1</sup> / Fernando García Benavides <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. E.U. de Relaciones Laborales. Universidad de Valencia.

<sup>2</sup> E.U. de Relaciones Laborales. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

## Resumen

El establecimiento de relaciones causa-efecto ha sido y sigue siendo objeto de debate en epidemiología. La naturaleza observacional de la investigación epidemiológica dificulta el reconocimiento de estas relaciones. En este contexto, se han propuesto diferentes modelos para explicar las relaciones causales en los procesos de salud y enfermedad, desde el modelo determinista puro defendido por los postulados de Koch, que requiere la aceptación de relaciones unicasales, pasando por otras explicaciones que asumen la naturaleza multicausal de los problemas de salud en la población. En Salud Laboral se debe disponer también de modelos explicativos y criterios consensuados para valorar las relaciones causales, y en este caso dicha valoración va a tener frecuentemente repercusiones sociales, económicas y jurídicas de importancia. En este trabajo se reflexiona acerca de la valoración de las relaciones causa-efecto y se ilustra dicha valoración con un problema reciente de Salud Laboral: el caso Ardystil.

**Palabras clave:** Causalidad. Investigación etiológica. Salud laboral.

## CAUSALITY IN OCCUPATIONAL HEALTH: THE ARDYSTIL CASE

### Summary

Establishing causal relationships has been and is today a matter of debate in epidemiology. The observational nature of epidemiological research renders difficult the proving of these relationships. Related to this, different models and causal criteria have been proposed in order to explain health and disease determinants, from pure determinism in Koch postulates, accepting unicausal explanation for diseases, to more realistic multicausal models. In occupational health it is necessary to formulate causal models and criteria to assess causality, and frequently causal assessment in this field has important social, economic and juridical relevance. This paper deal with evaluation of causal relationships in epidemiology and this evaluation is illustrated with a recent example of an occupational health problem in our milieu: the Ardystil case.

**Key words:** Causality. Etiological research. Occupational health.

## Introducción

**E**n la investigación causal de los problemas de salud laboral, al igual que de otros problemas de salud, es necesario utilizar modelos causales que den coherencia a los datos y hallazgos empíricos, así como criterios de causalidad que ayuden a establecer la existencia de relaciones causa-efecto. Estos modelos resultan especialmente útiles cuando partimos de la premisa de que ningún efecto es consecuencia de una única causa y, a su vez, una causa puede producir diversos efectos.

De hecho, los complejos causales que determinan los fenómenos de salud y enfermedad se pue-

den estructurar, de acuerdo con Susser<sup>1</sup>, en diferentes niveles. Así, por ejemplo, en un problema de salud como el cáncer de origen laboral se pueden encontrar causas relacionadas con la organización del sistema de producción (social), y/o con la exposición a una sustancia cancerígena (ambiental), y/o con cambios anatomopatológicos (biológico), y/o con cambios genéticos (molecular). En la tabla 1 se representa un ejemplo para el cáncer de vejiga de origen laboral. La perspectiva elegida por el investigador, como señala MacMahon<sup>2</sup>, es la que enfoca la atención a un nivel u otro.

Un modelo causal útil en salud laboral es el denominado «modelo de campos causales», el cual, según Rothman<sup>3</sup>, considera necesaria la reunión de

*Correspondencia:* Ana M. García. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. E.U. Relaciones Laborales. Amadeo de Saboya, 14; 46010 Valencia.

Este artículo fue *recibido* el 7 de febrero de 1995 y fue *aceptado*, tras revisión el 1 de junio de 1995.

**Tabla 1. Niveles de la investigación causal: un ejemplo para el cáncer de vejiga de origen laboral**

Niveles en los complejos causales Cáncer de vejiga de origen laboral	
Población general:	Ocupación manual
Trabajadores manuales:	Trabajo en fábrica de tinción
Individuo:	Exposición a B-naphtylamina
Célula:	Metabolito de la B-naphtylamina

Fuente: Tomatis y cols.<sup>28</sup>

un conjunto de causas componentes que, cuando se completa, constituye un campo causal suficiente a partir del cual aparece de forma ineludible el efecto. De acuerdo con este modelo, todo proceso de enfermedad-salud puede estar causado por diferentes campos causales suficientes, a su vez constituidos por una serie de causas componentes. Una causa componente que formara parte de todos los campos causales suficientes que producen la enfermedad sería una causa necesaria.

Algunas consecuencias claves de este modelo son que, por un lado, no es preciso conocer todas las causas componentes de un campo causal suficiente para invalidar su efecto: bastará con actuar sobre una de ellas para que la acción del resto de causas componentes a través de ese campo causal suficiente quede anulada. Por otro lado, se puede aceptar la descripción de las relaciones causales en términos probabilísticos. De hecho, el modelo de campos causales es en realidad un modelo determinista modificado<sup>4</sup>, pues asume la existencia de un conjunto de causas para todo proceso salud-enfermedad sin participación de elementos aleatorios en el proceso causal. Sin embargo, en la práctica no es posible conocer todos los componentes de los campos causales suficientes. Por esta razón Olsen lo ha denominado «modelo determinista condicional»<sup>5</sup>, superando de este modo el modelo determinista puro de Henle y Koch, que exige para el reconocimiento de una causa la doble condición de ser necesaria y específica<sup>6</sup>.

En este contexto, el objetivo de la investigación etiológica en epidemiología es la búsqueda de las causas componentes que forman parte de los campos causales suficientes. Pero en esa tarea no resulta fácil establecer relaciones causales debido precisamente a la concurrencia conjunta de múltiples causas, a la complejidad de las relaciones causa-efecto, habitualmente inespecíficas, y a los problemas implícitos en la investigación de naturaleza observacional, necesaria en la mayoría de ocasiones para dilucidar las causas de los fenómenos de salud y enfermedad en los seres humanos<sup>7</sup>.

**Tabla 2. Fases de la investigación causal**

Grado de la relación	Naturaleza de la relación	Problema a superar
Estadístico	Coincidencia	Error aleatorio
Epidemiológico	Asociación	Error sistemático
Causal	Causación	Validez externa

Estas dificultades deben extremar la prudencia a la hora de emitir un juicio acerca de cualquier posible relación causal. Para ello nada mejor que sistematizar nuestra valoración de las evidencias. En este sentido, conviene comenzar por distinguir entre una relación puramente estadística, una relación epidemiológica y una relación causal (tabla 2). El primer grado de estas relaciones, que denominamos coincidencia, nos informa acerca del papel explicativo que el error aleatorio puede jugar en dicha relación. El segundo grado, habitualmente denominado asociación epidemiológica, nos dice que la relación no puede ser completamente explicada por posibles errores sistemáticos. Por último, el tercer grado o causación, nos dirá si efectivamente, una vez superado los dos primeros, estamos ante una relación causal. Este artículo se centra en este último grado de relación.

Diferentes autores han propuesto la utilización de criterios de causalidad para valorar la existencia de una relación causal<sup>2,8-11</sup>. En general, estas listas de criterios comparten elementos comunes, aunque existen ciertas diferencias en los términos utilizados o al otorgar mayor o menor relevancia a un determinado criterio. En la tabla 3 se presentan por orden cronológico algunas de las principales propuestas de criterios para valorar las relaciones causales. De entre todas ellas, posiblemente la más utilizada y citada desde su publicación en 1965 es la de Sir Austin Bradford Hill<sup>9</sup>.

Para ilustrar el proceso de investigación causal en ciencias de la salud en general, y en salud laboral en particular, hemos elegido un ejemplo reciente de un problema de salud laboral acaecido en nuestro entorno inmediato: el denominado caso Ardystil. Después de una descripción resumida del problema, así como del proceso de investigación, aplicaremos los criterios de causalidad de Hill a los hallazgos de la investigación.

### El caso Ardystil

Entre febrero y abril de 1992 se produjo un fallecimiento y dos casos de enfermedad pulmonar

Tabla 3. Criterios propuestos por diferentes autores para valorar la presencia de una relación causal

U.S Dept. of Health, Education and Welfare, 1964 <sup>8</sup>	Hill, 1965 <sup>9</sup>	MacMahon y Pugh, 1970 <sup>2</sup>	Doll, 1985 <sup>9</sup>	Susser <sup>11</sup>
Consistencia	Fuerza	Temporalidad	Ausencia error aleatorio	Fuerza
Fuerza	Consistencia	Fuerza	Ausencia error sistemático	Especificidad
Especificidad	Especificidad	Coherencia	Consistencia	Consistencia
Temporalidad	Temporalidad	Dosis/respuesta		Comportamiento predictivo
Coherencia	Gradiente			Coherencia
	Plausibilidad			
	Coherencia			
	Experimentación			
	Analogía			

grave en trabajadoras de estampación textil en la comarca de Alcoy de la provincia de Alicante. El origen laboral de estos casos fue sospechado desde el Centro de Salud Pública del Área de Salud de Alcoy a partir del ingreso por problemas respiratorios de dos mujeres jóvenes que trabajaban en la misma empresa. Su patología se relacionó con la de una tercera mujer que había fallecido dos meses antes también por patología pulmonar y que estaba contratada en la misma compañía<sup>12</sup>. Los propios trabajadores señalaron la posible relación con las condiciones de trabajo en dicha empresa. La sospecha de la existencia de un brote secundario a alguna exposición laboral puso en marcha un proceso de investigación clínica, toxicológica y epidemiológica, algunos de cuyos resultados más relevantes han sido publicados por Moya, Antó, Taylor y cols.<sup>13</sup>.

La investigación anatomopatológica permitió definir la enfermedad con el diagnóstico de neumonía organizativa. La evaluación clínica preliminar identificó 71 trabajadores con diferentes tipos de alteraciones respiratorias. De ellos, 59 (83%) se recuperaron de las alteraciones tras el tratamiento. En total murieron seis trabajadores (8,5%) y uno tuvo que ser trasplantado de ambos pulmones. Algunos trabajadores siguen todavía bajo tratamiento.

La técnica de estampación por aerografía fue introducida en la comarca de Alcoy en 1987, consistiendo básicamente en la aplicación de una pasta y unos pigmentos mediante pistola neumática y los posteriores retoques y correcciones de los defectos mediante el uso, generalmente, de disolventes. De acuerdo con la información toxicológica disponible, algunos de los productos habitualmente usados en todo este proceso (resinas, agentes endurecedores, pigmentos, reticulantes y disolventes orgánicos) producen diversos efectos irritantes, sensibilizantes y pueden tener acción tóxica sobre diferentes partes de cuerpo<sup>14</sup>.

La investigación epidemiológica partió de la identificación de todas las empresas textiles en la zona que utilizaban la misma técnica de estampación que las empresas inicialmente implicadas, localizándose un total de ocho empresas. El número de trabajadores que trabajaban o habían trabajado en las mismas entre 1987 y abril de 1992 resultó ser de 257. Todos los trabajadores pasaron una revisión médica y respondieron una encuesta laboral específica.

Se decidió en primer lugar una definición de caso para la enfermedad que minimizara el número de falsos positivos. Consecuentemente, se determinaron una serie de hallazgos en radiografía o en tomografía computarizada del tórax necesarios para el diagnóstico de caso. Del total de trabajadores, se identificaron 22 casos que cumplían los criterios diagnósticos establecidos. Se analizó la distribución de los casos en las empresas y se observó que todos, excepto dos trabajaban, o habían trabajado en dos de las ocho empresas consideradas. En particular, el riesgo en la empresa A era de 24,3 (IC95%: 5,7-104,4) y en la empresa B de 11 (IC95%: 1,9-62,9), observándose también que la concentración de los productos en aerosol en el aire era también mayor en la misma (una concentración media de 10 mg/m<sup>3</sup> frente a 2 mg/mm<sup>3</sup>). Por otra parte, dentro de ambas empresas el riesgo era máximo para aquellos trabajadores que desarrollaban sus tareas en contacto directo con los productos utilizados en aerosol en comparación con otros puestos de trabajo (RR=3,38; IC95%: 0,87-13,24).

El análisis de la distribución temporal de los casos puso de manifiesto que el riesgo aumentaba y se hacía significativo a partir de septiembre de 1991. El riesgo en el período septiembre-diciembre de 1991 aumentó respecto al período previo, siendo de 5,52 (IC95%: 2,81-10,91) y entre enero y abril de 1992 de 4,83 (IC95%: 2,34-10,06).

**Tabla 4. Aplicación de los criterios de causalidad de Hill a la hipótesis que imputa al Acramin FWN en forma de aerosol el ser la causa del brote epidémico de neumonía organizativa en las empresas de aerografía textil**

Criterio	Evidencias en el caso Ardystil
Fuerza	Riesgos relativos más elevados para los trabajadores de las dos empresas donde se utilizaban el Acramin FWN (20,0; IC%95: 4,7-84,6; y 12,1; IC95%: 2,3-63,2)
Consistencia	Un brote de enfermedad similar es observado en una empresa de Orán al poco de introducirse la utilización del Acramin FWN con las mismas técnicas de aplicación que en las empresas de Alicante
Especificidad	20 de los 22 casos de enfermedad definidos en la investigación epidemiológica habían trabajado en las empresas en las que se utilizaba el Acramin FWN
Temporalidad	El riesgo de la enfermedad aumenta particularmente (y se hace significativo) al poco tiempo (4 meses) de la introducción del nuevo compuesto Acramin FWN
Gradiente biológico	El riesgo de la enfermedad es mayor en la empresa en la que las concentraciones de aerosol en aire son mayores (respectivamente, RR=20,0 vs RR=12,1) y mayor en los trabajadores cuyos puestos de trabajo estaban en contacto directo con el aerosol (RR=3,38, IC95% 0,87-13,24)
Plausibilidad y coherencia	Se desconoce el comportamiento toxicológico del Acramin FWN por vía respiratoria. Las características anatomopatológicas de la enfermedad son compatibles con algún tipo de exposición ambiental
Experimentación	No existen evidencias experimentales directas del comportamiento del Acramin FWN. Sin embargo, a partir del cierre de las empresas donde era utilizado este producto, no se han descrito nuevos casos
Analogía	No se han descrito efectos similares de ningún otro compuesto relacionado con el Acramin FWN

En las ocho fábricas estudiadas se utilizaban unos 30 productos distintos. La única coincidencia en el uso de estos productos se daba en las empresas A y B, que a lo largo de todo el período a estudio habían utilizado el mismo tipo de sustancias. Las empresas A y B sólo habían variado los productos utilizados en dos momentos de este período: en enero de 1991 y en mayo de 1991. En el primer caso se trató de una reducción en la concentración de un componente (diclor-2-propanolol) de uno de los productos usados. En el segundo caso, el producto Acramin FWR, en forma de polvo, fue modificado a Acramin FWN, en forma de líquido. El sistema Acramin para estampación textil debe utilizarse, según el fabricante, mezclado con agua, y se debe aplicar con pincel o esponja. En estas empresas el producto se utilizaba sustituyendo el agua por un disolvente y se aplicaba en forma de aerosol.

A la vista de todas las evidencias disponibles, los investigadores de la epidemia concluyeron su trabajo proponiendo que la sustitución del agua por un disolvente y la utilización mediante técnica de aerografía produjeron un aerosol respirable de Acramin FWN y, a la espera de conocer los resultados finales de la investigación toxicológica del proceso, atribuyen a ese hecho la aparición de los casos de enfermedad respiratoria.

### Criterios de causalidad

Una vez descartada la posibilidad de que el error aleatorio (coincidencia) y el error sistemático (asociación) sean las únicas explicaciones de los hallazgos empíricos arriba descritos, cabe hacerse la misma pregunta con la que Hill iniciaba su propuesta de criterios de causalidad<sup>9</sup>: «¿En qué circunstancias podemos pasar de la observación de una asociación al veredicto de existencia de una relación causal?».

A continuación se detalla el contenido y la aplicación de estos criterios al caso Ardystil, en especial en relación con la hipótesis presentada por los investigadores acerca de la exposición al Acramin FWN como agente causal del brote. En la tabla 4 se presenta de manera resumida la aplicación de los criterios de Hill al caso Ardystil.

#### *Fuerza de la asociación*

La magnitud o fuerza con la que dos fenómenos se presentan juntos puede servir de ayuda para valorar su relación causal. Asociaciones muy fuertes sugieren esta relación causal. El fundamento de este criterio es que en presencia de tales asociaciones de gran magnitud, otras explicaciones alternativas (por

ejemplo, la intervención de variables de confusión no controladas) no suelen tener fundamento.

En el caso del Síndrome Ardystil, los riesgos relativos encontrados para los trabajadores de las dos empresas sospechosas eran, respectivamente, 20,0 (IC95%: 4,7-84,6) y 12,1 (IC95%: 2,3-63,2). Evidentemente, se trata de asociaciones de elevada magnitud, raramente observadas en la investigación de factores de riesgo en el entorno laboral.

Aun así, pueden existir relaciones de naturaleza causal aunque la magnitud de la asociación sea pequeña. Por ejemplo, en una argumentación acerca de la causalidad en el cáncer de origen laboral<sup>10</sup> se eliminaba de los criterios propuestos para valorar dicha relación la «fuerza de la asociación», porque, según se argumenta, era muy poco frecuente detectar asociaciones «fuertes» en este campo de trabajo. Por otro lado, no conviene olvidar, como se ha señalado, que la fuerza de la relación entre una determinada causa y su efecto depende en todo caso de la prevalencia de las otras causas componentes del campo causal suficiente al que dicha causa pertenece<sup>15</sup>.

#### *Consistencia*

Este criterio se refiere a que si la misma asociación se observa repetidamente en diferentes circunstancias, a través de diferentes estudios realizados por diferentes investigadores y con metodologías diversas, se refuerza de manera importante la hipótesis de una relación causal, ya que una observación repetida en condiciones variadas va en contra de que su explicación sea siempre el mismo error sistemático.

En relación con Ardystil, coincidiendo con la introducción en Argelia del mismo proceso sospechoso de causar los casos, siendo además utilizado los mismos productos con técnicas parecidas a las empleadas en las dos empresas españolas implicadas, se ha descrito un brote similar al ocurrido en Alicante<sup>16</sup>, lo que iría a favor del criterio de consistencia de la asociación.

La consistencia de una asociación es uno de los criterios que más firmemente apoyan la existencia de una relación causal. Sin embargo, la falta de consistencia no invalida directamente una relación causal. Por otra parte, algunas observaciones pueden ser de carácter único y nunca será posible valorar este criterio en relación con las mismas.

#### *Especificidad*

De acuerdo con este criterio, conforme más específica sea la asociación, es decir, de manera más

exclusiva se relacione la hipotética causa con el efecto y viceversa, más se favorece la explicación causal. Lógicamente, este criterio está directamente relacionado con la fuerza de la asociación, ya que será también mayor cuanto más específica sea la misma, tanto en relación con la causa como con el efecto.

En el caso Ardystil, y coincidiendo con la opinión de que «las epidemias suelen tener causas únicas»<sup>17</sup>, podemos realmente hablar de especificidad muy elevada en cuanto a la causa de la epidemia, ya que la relación con la exposición al producto implicado era casi unívoca. El problema se presenta en forma de brote en relación con la utilización en un pequeño sector laboral de un proceso de trabajo muy concreto. La aparición de los síntomas y de la enfermedad es muy inmediata tras la exposición (a veces, unas pocas semanas) y la determinación del origen laboral del problema es fácil al acumularse los primeros casos en muy poco tiempo y en una única empresa. Se trata además de una enfermedad poco frecuente y que afecta a personas muy jóvenes. Estos elementos contribuyen a aumentar la «especificidad» en la relación.

Sin embargo, no se puede hablar de esa especificidad en relación con la enfermedad (la neumonía organizativa), que se ha descrito en relación con factores tan variados como fármacos, drogas y enfermedades del tejido conjuntivo<sup>18</sup>. Por otra parte, tampoco se puede hablar de especificidad en la causa, ya que las condiciones de trabajo en las empresas del sector se relacionaban con otros síntomas y problemas de salud, tales como hemorragias nasales.

El criterio de especificidad es posiblemente uno de los más criticados. En último término, se referiría a relaciones unívocas causa-efecto, es decir, modelos unicausales que son difícilmente aceptables. En algunos casos podemos estar más próximos a relaciones causales específicas, pero suelen ser consecuencia de la propia definición del proceso patológico en relación con la causa que lo produce: por ejemplo, una asbestosis conlleva exposición previa al asbesto. De hecho, en estos casos el criterio se mantiene gracias a un pensamiento circular en la definición de la enfermedad<sup>19</sup>. Este pensamiento circular se puede encontrar en el primer postulado de Koch: «El microorganismo debe encontrarse presente en todos los casos de la enfermedad en cuestión», con lo cual la propia enfermedad se define en base a la presencia del factor etiológico: el agente infeccioso.

#### *Temporalidad*

Por definición, la presencia de la causa debe anteceder a la aparición del efecto y, por tanto, la

secuencia temporal es posiblemente la única condición cuya ausencia descarta de manera concluyente la existencia de una relación causal.

En el caso de Ardystil se analizó específicamente la distribución temporal de los casos y se observó que el riesgo aumentaba a partir de septiembre de 1991, después de la introducción en el proceso de trabajo de diversos cambios en los productos usados. Los primeros casos hospitalizados también aparecieron después de dichos cambios, aunque las empresas del sector trabajaban desde 1987. Además, como afirman Sanz y Nogué, en Cataluña, donde existen empresas de aerografía textil desde hace más de treinta años, no se han detectado casos de la enfermedad<sup>14</sup>.

Sin embargo, la secuencia temporal entre la hipotética causa y el efecto puede ser particularmente difícil de poner de manifiesto en enfermedades crónicas de comienzo insidioso y siempre que sea necesario trabajar con datos de prevalencia en lugar de incidencia. La capacidad para determinar la secuencia temporal de una asociación también varía según el tipo de estudio (transversal, de seguimiento, etc.). El período de inducción juega igualmente un papel decisivo en la valoración de la temporalidad<sup>15</sup>.

#### *Gradiente biológico*

El criterio de gradiente biológico de Hill se refiere a la relación dosis-respuesta entre las variables asociadas. Esta relación se debe buscar habitualmente en toda investigación de una asociación, ya que si conforme aumenta la exposición (en cantidad y/o en el tiempo) aumenta el riesgo de padecer el efecto, se refuerza la hipótesis causal. Algunos autores<sup>8,11</sup> incluyen la «dosis-respuesta» como un elemento más del criterio de coherencia (ver más adelante).

En el caso Ardystil, como suele ser frecuente, no se disponía de medidas retrospectivas sistemáticas de exposición de los trabajadores. La aparición de la enfermedad era a veces casi inmediata al comienzo de la exposición. Sí que se observó un mayor riesgo para una empresa respecto a la otra (respectivamente, RR=24,3, IC95% 5,7-104,4 y RR=11,0, IC95% 1,9-62,9), disponiéndose en este caso de mediciones ambientales *a posteriori* que ponían de manifiesto una mayor concentración de productos en aerosol en dicha empresa, así como mayor riesgo en los puestos de trabajo donde la exposición al aerosol era supuestamente mayor (RR=3,38, IC 95% 0,87-13,24).

Al igual que los otros criterios, la ausencia de una relación dosis-respuesta no invalida la presencia de una relación causal. Se debe tener en cuenta la posible existencia de umbrales de dosis efectiva y de

saturación del efecto. Asimismo, la relación no tiene por qué ser lineal: puede darse en forma de U o de U invertida, o de otras maneras que pueden pasar inadvertidas en determinados casos. En muchas ocasiones, simplemente puede no existir una relación dosis-respuesta. Por otra parte, con frecuencia se carece de datos de exposición suficientemente adecuados para valorar esta relación. De hecho, en Ardystil se utilizó una aproximación a la medida de la exposición a través de valoraciones ambientales realizadas después de la detección del brote y mediante la ubicación de los puestos de trabajo. La utilización de algún tipo de aproximación es casi constante en salud laboral, ya que a fin de cuentas casi siempre resulta imposible disponer de los datos necesarios para valorar la dosis efectiva de exposición en el/los órgano/s diana relevante/s del individuo expuesto. Sin embargo, tales aproximaciones pueden ser útiles.

#### *Plausibilidad y coherencia*

Presentamos ambos criterios conjuntamente porque la diferencia entre los mismos es muy sutil. Ambos se refieren al conocimiento previo que se dispone tanto de los mecanismos de acción del potencial agente causal como de la historia natural e histopatogenia de la enfermedad. En el caso de la «plausibilidad», la asociación observada sigue un mecanismo razonablemente aceptable, aunque se desconocen todos los pasos intermedios en la cadena causal. En relación a la «coherencia», el mecanismo de producción de la enfermedad está claramente definido en toda su secuencia.

En el caso Ardystil, se carece de la información toxicológica necesaria para valorar la plausibilidad/coherencia de la relación, ya que los estudios que se han llevado a cabo acerca de la toxicidad del Acramin FWN, un producto pensado para ser aplicado mediante pincel o esponja, pero no en forma de aerosol, se han centrado exclusivamente en la exposición por vía dérmica y digestiva. En cuanto a la neumonía organizativa, se ha descrito una posible relación con factores ambientales, aunque sin especificar<sup>20</sup>.

Una hipótesis alternativa a la del Acramin FWN, que se barajó en alguna publicación inicial<sup>21</sup>, era la de que algún producto de la familia de las aziridinas polifuncionales, agentes reticulantes que podían utilizarse durante el proceso de estampación de las telas para mejorar la fijación de las pinturas, podrían ser los agentes causales del brote. Uno de los argumentos era el hecho de que estos productos pueden producir irritación en las mucosas, edema y fibrosis pulmonar. En realidad, estas alteraciones no coinciden con las observadas en el caso Ardystil.

Adicionalmente, los investigadores del caso descartaron la hipótesis de las aziridinas al no haberse podido confirmar la utilización de esta familia de productos en las empresas implicadas.

En cualquier caso, la plausibilidad y la coherencia están limitadas por los propios límites del conocimiento en un momento dado, tanto en relación con el desarrollo de las enfermedades como con los mecanismos de acción de los agentes causales. En realidad, la ausencia de plausibilidad/coherencia en una asociación hipotéticamente causal puede determinar el desarrollo de nuevas teorías para explicar dicha relación, y ésta es la manera con la que crece y/o se modifica el conocimiento del mundo que nos rodea.

### Experimentación

En la presentación de este criterio, Hill se refería especialmente a la evidencia experimental o semi-experimental de los efectos de la eliminación o de la actuación sobre el hipotético agente causal. Si dicha intervención producía un efecto preventivo sobre la aparición de la enfermedad, según este autor se disponía de la más determinante evidencia de una relación causal entre ambos sucesos.

Éste fue precisamente el caso en Ardystil. Al existir una fuerte sospecha de la relación entre la enfermedad y alguna exposición relacionada con las condiciones de trabajo en determinadas empresas, se decidió el cierre preventivo de estas empresas. A partir de ese momento, no se describieron nuevos casos de la enfermedad. Esto apoya, cuanto menos, la existencia de esa relación con algún factor de origen laboral.

No siempre es posible disponer de evidencia experimental, ni siquiera en la forma de «experimento preventivo» que señala Hill. En el caso Ardystil, las dificultades para valorar experimentalmente la hipotética relación causal entre las condiciones de trabajo y la enfermedad se podían derivar tanto de problemas técnicos (para reproducir esas condiciones de trabajo) como de problemas conceptuales (ya que la investigación se apoya básicamente en un modelo unicausal, buscando un único agente responsable del problema). Por otra parte, la experimentación con seres humanos está muy limitada por razones éticas y económicas. Adicionalmente, los modelos animales no permiten predecir con total seguridad lo que sucede en los seres humanos.

### Analogía

Si se conocen los efectos para determinados factores, se puede esperar que la exposición a

factores similares produzca efectos parecidos. Por ejemplo, si un elemento de una determinada familia química produce un efecto bien conocido, por analogía se apoyaría el juzgar como causal una relación similar en otro elemento de esa misma familia química. Algunos autores incluyen la analogía como un criterio más dentro del concepto de coherencia/plausibilidad, y realmente podría entenderse así<sup>1,2</sup>.

En relación con el caso Ardystil, los investigadores reconocían que los mecanismos de toxicidad del Acramin FWN por vía respiratoria eran desconocidos y que las propiedades de sus componentes estaban siendo analizadas. No se mencionan otros componentes de la misma familia o afines que produjeran efectos similares.

Una vez más, la valoración del criterio de analogía está determinado por los conocimientos disponibles. Por otra parte, se ha señalado que los ejemplos de analogía podrían llegar a ser ilimitados en la «inventiva imaginación de los científicos»<sup>15</sup>.

---

### Consideraciones finales

El establecimiento de relaciones causales es difícil, especialmente en determinadas áreas de la ciencia donde el conocimiento debe basarse, fundamentalmente, en estudios de naturaleza observacional. Para ayudar a establecer y explicar las relaciones causa-efecto, se han propuesto desde la epidemiología diferentes modelos y criterios<sup>1-6,8-10,14,22</sup>. Por otra parte, en una reciente revisión del pensamiento causal en epidemiología, se criticaba el abuso de una aproximación excesivamente orientada hacia el «individualismo biomédico» en muchas de estas propuestas y se defendía la necesidad de optar por una perspectiva que incorporara más claramente los determinantes políticos, económicos e ideológicos para explicar los procesos de salud y enfermedad en la población<sup>23</sup>.

Con limitaciones reconocidas, los criterios de Hill pueden ayudar a valorar la existencia de una relación causal ante una asociación epidemiológica. En un trabajo relativamente reciente, se aplican estos mismos criterios para valorar la etiología de las epidemias de asma en la ciudad de Barcelona<sup>24</sup>. Sin embargo, ninguno de los nueve criterios de Hill es, tal y como reconoce el propio autor, «condición *sine qua non*» para establecer una relación causal y ninguno de ellos puede aportar evidencia indiscutible al respecto<sup>9</sup>. De hecho, estos criterios han sido criticados con diferentes argumentos, entre otros los propios del falsacionismo popperiano<sup>25</sup>.

Ahora bien, la valoración razonada de los criterios de Hill, u otras propuestas similares, puede ayudar a juzgar una hipotética relación causa-efecto y puede aportar una información adicional para la toma final de decisiones en relación a un determinado factor de riesgo. Otros muchos elementos (tales como el impacto social del problema, la viabilidad de la intervención, la aceptabilidad de la intervención, la voluntad política, etc.) influirán en esa decisión final<sup>26</sup>. En relación con los límites del conocimiento científico y la necesidad de actuar desde la prevención, cabe citar una última reflexión de Hill en su artículo:

«Todo trabajo científico es incompleto, sea observacional o experimental. Todo trabajo científico puede ser refutado o modificado por el avance del conocimiento. Este hecho no nos concede la libertad de ignorar los conocimientos que ya tenemos o de posponer indefinidamente la acción necesaria en un momento determinado»<sup>9</sup>

En el caso Ardystil, la aplicación de los criterios de Hill apoya la relación causal entre la aerografía textil y los casos de neumonía organizativa entre los trabajadores. La «epidemia» de origen laboral es identificada y controlada con relativa rapidez. No aparecen nuevos casos de neumonía organizativa: el problema está aparentemente resuelto. La neumonía organizativa es una enfermedad rara, en cuya aparición influirán diferentes factores constitucionales y ambientales. Uno de ellos, el Acramin FWN utilizado en forma de aerosol, posible responsable del brote en el caso Ardystil, ha sido identificado y en función de ello deberá ser controlado efectivamente en el futuro. De hecho, la investigación del caso Ardystil se enfocó básicamente siguiendo un modelo unicausal: detectar la causa responsable de la epidemia, pero no de la enfermedad, cuya aparición lógicamente responde a la conjunción de múltiples factores causales.

Las condiciones generales de trabajo, incluyendo desde el ambiente de trabajo hasta los tipos de

contrato, horarios y sistemas de remuneración, son posiblemente tan responsables como el Acramin FWN de la neumonía organizativa del caso Ardystil y de otras enfermedades que podrían ser consideradas, en una clasificación alternativa a la habitualmente utilizada según criterios anatomopatológicos, como «enfermedades relacionadas con las condiciones de trabajo». Esta consideración quizás ayudara a llevar a cabo acciones preventivas mucho más amplias y con mayor impacto que las que se realizaron como consecuencia del caso Ardystil, a partir del reconocimiento de la etiología multifactorial de dichos problemas de salud.

Después de cierto debate, la enfermedad de los trabajadores afectados en el caso Ardystil fue finalmente reconocida como enfermedad profesional. Este reconocimiento tiene consecuencias legales y económicas importantes para los afectados y para los trabajadores en general. La consideración de una enfermedad como profesional puede ser sencilla en los casos en los que existe un factor causal necesario que se encuentra casi exclusivamente en el ambiente laboral (por ejemplo, exposición al sílice y silicosis; aunque en estos casos, como hemos mencionado previamente, subyace un razonamiento circular). Sin embargo, puede ser más complicada en casos en los que factores causales de origen laboral y extralaboral (por ejemplo, cáncer de pulmón), actúen simplemente como causas componentes, no necesarias ni suficientes<sup>27</sup>. En estos casos, como el de Ardystil, la utilización de criterios de causalidad debe ayudar a valorar la evidencia disponible y a actuar en consecuencia.

---

#### Agradecimientos

Este trabajo se ha enriquecido con los comentarios e información no publicada proporcionada por el Dr. Josep Maria Antó.

---

#### Bibliografía

1. Susser M. *Causal thinking in the health sciences: concepts and strategies of epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1973.
2. MacMahon B, Pugh TF. *Principios y métodos de epidemiología*. México: La Prensa Médica Mexicana, 1975: 23.
3. Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 587-92.
4. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods*. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1982: 29.
5. Olsen J. Some consequences of adopting a conditional deterministic causal model in epidemiology. *Eur J Pub Health* 1993; 3: 204-9.
6. Carné X, Porta M. L'evolució dels models de causalitat en medicina. *Gasetta Sanitaria* 1983; 2: 54-7.

7. Hill AB. Observation and Experiment. *N Engl J Med* 1953; 248: 995-1001.
8. US Department of Health, Education and Welfare. *Smoking and Health*. Public Health Service, Publication No. 1103. Washington: Public Health Service, 1964.
9. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.
10. Doll R. Occupational cancer: A hazard for epidemiologists. *Int J Cancer* 1985; 14: 22-31.
11. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 635-48.
12. Villanueva V, Villagrasa F, Rocher F, Alba N, Castelló C, Marco T. Detección de un brote epidémico de posible origen laboral. Comunicación presentada al I Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Epidemiología. Granada, 1992.



13. Moya C, Antó JM, Taylor AJN. Outbreak of organising pneumonia in textile printing sprayers. *Lancet* 1994; 344: 498-502.
14. Sanz-Gallén P, Nogué S. Riesgos toxicológicos en aerografía textil. *Med Clí (Barc)* 1993; 101: 657-8.
15. Rothman KJ. *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company, 1986.
16. Ould F, Mohammed-Brahim B, Fyad A, Lellou S, Nemery B. Outbreak of pulmonary disease in textile dye sprayers in Argerie. *Lancet* 1994; 344: 962-3.
17. MacMahon B. Gene-environment interaction in human disease. *J Psychiat Res* 1968; 6: 393-402.
18. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992; 102: 2S-6S.
19. MacMahon B. Causes and Entities of Disease. En: Clark DW, MacMahon B (dirs). *Preventive and Community Medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1981: 20.
20. Spiteri M, Klenerman P, Sheppard MN, Padley S, Clark TJK, Newman-Taylor A. Seasonal cryptogenic organising pneumonia with biochemical cholestasis: a new clinical entity. *Lancet* 1992; 340: 281-4.
21. Sanz P, Prat A. Toxicity in textile air-brushing in Spain. *Lancet* 1993; 342: 240.
22. Evans AS. *Causation and Disease. A Chronological Journey*. New York: Plenum Medical Book Company, 1993.
23. Krieger N. Epidemiology and the web of causation: has anyone seen the spider? *Soc Sci Med* 1994; 39: 887-903.
24. Segura A. Reflexiones sobre la causalidad de las epidemias de asma. En: Agustín A y cols. *Las epidemias de asma de Barcelona*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990: 85-108.
25. Weed DL. Causal Criterio and Popperian Refutation. En: Rothman KJ (dir). *Causal Inference*. Chestnut Hill: Epidemiology Resources Inc, 1988.
26. Goodman RA, Buehler JW, Koplan JP. The epidemiologic field investigation: science and judgement in public health practice. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 9-16.
27. Kennedy SM. When is a disease occupational? *Lancet* 1994; 344: 4-5.
28. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J. *Cancer: causes, occurrence and control*. IARC Scientific Publications num. 100. Lyon: IARC, 1990: 106.

